

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Jens Ricke

**Prospektive Studie zur Optimierung der Kontrastmitteldosis  
in der CT-Angiographie vor  
Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Leon Tarik Garthe

aus

Frankenberg (Eder)

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Florian Schwarz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wieland Sommer  
Prof. Dr. Thorsten Johnson  
Prof. Dr. Stefan Kääh

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2023

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	6
1 Einleitung.....	8
2 Theoretischer Hintergrund.....	10
2.1 Aortenklappenstenose (AS) .....	10
2.1.1 Epidemiologie.....	10
2.1.2 Klinik und Verlauf .....	12
2.1.3 Therapie .....	13
2.2 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI).....	14
2.2.1 Beschreibung des Eingriffs.....	14
2.2.2 Indikationsstellung.....	15
2.2.3 CT-Assessment vor TAVI .....	18
2.3 Präinterventionelle CT-Angiographie .....	19
2.3.1 Aufbau und Funktionsweise moderner Computertomographen .....	20
2.3.2 Einsatz von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel (KM) .....	22
2.3.3 Derzeitiger Forschungsstand zur CTA vor TAVI.....	27
3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	29
4 Material und Methoden.....	30
4.1 Studiendesign und Zeitraum der Datenerhebung .....	30
4.2 Case Report Form (CRF).....	31
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
4.4 Bildakquisition .....	33
4.5 CT- und Kontrastmittelprotokoll.....	34
4.6 Endpunkte.....	36
4.7 Auswertung und Beurteilung der CT-Bilddaten.....	37
4.8 Statistische Auswertung.....	42
5 Ergebnisse .....	43

5.1	Demographie .....	43
5.2	Objektive Bildqualitätsparameter .....	45
5.2.1	Attenuation .....	46
5.2.2	Bildrauschen (BR) .....	48
5.2.3	Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR) .....	50
5.2.4	Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis (CNR).....	52
5.2.5	Aortenannulusmessung und Interreader-Korrelation.....	54
5.3	Subjektive Bildqualitätsparameter .....	55
5.3.1	Subjektive Bildqualität .....	55
5.3.2	Auswertbarkeit der automatischen Aortenannulussegmentierung.....	57
5.4	Outcome-Parameter .....	59
5.4.1	Verlauf des Serum-Kreatininwerts und der GFR .....	59
5.4.2	Postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz .....	61
5.4.3	Relevante unerwünschte Wirkungen nach CT-Angiographie .....	62
5.4.4	Abweichungen vom CT-Protokoll .....	63
5.4.5	Relevante unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse nach TAVI .....	63
5.5	Röhrenspannung, Strom-Zeit-Produkt und Strahlendosis.....	64
6	Diskussion .....	67
6.1	Studiendesign .....	67
6.2	Scanprotokoll .....	67
6.3	Primärer Endpunkt .....	70
6.4	Sekundäre Endpunkte .....	71
6.5	Objektive Bildqualitätsparameter .....	72
6.6	Subjektive Bildqualitätsparameter .....	74
6.7	Outcome-Parameter .....	75
6.8	Weiterer Forschungsbedarf und Limitationen .....	78
7	Zusammenfassung .....	80
	Abbildungsverzeichnis .....	83

Tabellenverzeichnis .....	85
Literatur .....	87
Anhang A: Case Report Form .....	107
Anhang B: Votum des Ethikrats .....	113
Danksagung .....	115
Publikationen .....	116
Eidesstattliche Versicherung .....	117

# Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
bzw.	beziehungsweise
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAVR	Transcatheter Aortic Valve Replacement
CIN	contrast-induced nephropathy (kontrastmittelinduzierte Nephropathie)
CT	Computertomographie
sog.	so genannte(-r/-n)
u.a.	unter anderem
IG	Injektionsgeschwindigkeit
CTA	computertomographisch unterstützte Angiographie
KM	Röntgenkontrastmittel
BR	Bildrauschen
OP	Operation
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
AHA	American Heart Association
ACC	American College of Cardiology
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
TTE	transthorakale Echokardiographie
TEE	transösophageale Echokardiographie
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
SVi	Schlagvolumenindex
DSE	Dobutamin-Stress-Echokardiographie
STS	Society of Thoracic Surgeons
PROM	Predicted Risk of Mortality
pAI	paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz
OR	Odds ratio
HU	Hounsfield unit
DSCT	Dual-Source-CT
ca.	circa
bzgl.	bezüglich

EKG	Elektrokardiogramm
SKK	Serum-Kreatinin-Konzentration
HOKM	hochosmolares Kontrastmittel
IOKM	isoosmolares Kontrastmittel
NOKM	niedrigosmolares Kontrastmittel
SCCT	Society of Cardiovascular Computed Tomography
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
CRF	Case Report Form
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NYHA	New York Heart Association
BMI	Body-Mass-Index
Aq	isotonische Kochsalzlösung
SNR	signal-to-noise ratio (Signal-zu-Rauschen-Verhältnis)
DLP	Dosis-Längen-Produkt
CNR	contrast-to-noise ratio (Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis)
ROI	region of interest
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
MW	Mittelwert
VSD	Ventrikelseptumdefekt
IRK	Interreader-Korrelation
BTP	Bolus-Tracking-Prinzip
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie

# 1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt bei Personen über 65 Jahren eine häufige Erkrankung dar, deren Inzidenz mit dem Alter zunimmt (vgl. Kapitel 2.1.1). Während die Erkrankung lange klinisch stumm verläuft, werden Patienten<sup>1</sup> mit hochgradigen Stenoseformen durch die klassische Trias Brustschmerz, Belastungsdyspnoe und Synkope symptomatisch (vgl. Kapitel 2.1.2). Bei solchen Patienten wird die Erkrankung bzgl. der Gesamt-Prognose limitierend und weist dann unbehandelt Mortalitätsraten auf, die aggressiven malignen Erkrankungen gleichkommen (vgl. Kapitel 2.1.2).

In der Therapie der hochgradigen AS hat sich mittlerweile neben dem offenen chirurgischen Klappenersatz der kathetergestützte Aortenklappenersatz (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*, kurz: TAVI oder *Transcatheter Aortic Valve Replacement*, kurz: TAVR) etabliert (vgl. Kapitel 2.1.3). Gerade für Patienten, die aufgrund ihrer Vorerkrankungen als inoperabel gelten, stellt eine TAVI die einzige kurative Therapieoption dar. Dass jährlich mittlerweile bundesweit über 24.000 Patienten (Stand 2019 (1)) eine TAVI erhalten, unterstreicht die Relevanz des Eingriffs. Präinterventionell ist es dabei unabdingbar, eine computertomographische Angiographie (CTA) mit Röntgenkontrastmittel (KM) zur Vermessung der Klappenebene sowie zur Evaluation des vaskulären Zugangsweges durchzuführen (vgl. Kapitel 2.2.3). Gerade aber bei Patienten mit vorbestehend eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gabe von Röntgenkontrastmittel mit dem Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie (*contrast-induced nephropathy*, kurz: CIN) verbunden (vgl. Kapitel 2.3.2). Dies ist besonders in Bezug auf das Patientenkollektiv mit AS von Relevanz, da es sich meist um Patienten fortgeschrittenen Alters mit einer a priori höheren Prävalenz einer Niereninsuffizienz handelt. Folglich ist es in diesem Zusammenhang entscheidend – gemäß dem Leitspruch der Medizin „*Primum nil nocere*“<sup>2</sup> (2) – darauf zu achten, möglichst wenig Kontrastmittel zu verabreichen und damit das Risiko für eine CIN zu minimieren. Dies ist heute durch technische Neuerungen in der Computertomographie

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

<sup>2</sup> nach Scribonius Largus (ca. 50 n.Chr.)

(CT) wie u.a. Niedrig-kV-Protokollen, High-Pitch-scans und sog. *iterative Rekonstruktionsalgorithmen* umsetzbar (vgl. Kapitel 2.2).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich damit, wie weit das verabreichte KM-Volumen in der CTA vor TAVI reduziert werden kann, ohne die subjektive oder objektive Bildqualität in klinisch relevantem Ausmaß zu verringern und damit die Ausmessbarkeit des Aortenannulus oder die Beurteilung von Katheterzugangswegen zu gefährden. Dazu wird in Kapitel 2 zunächst auf den theoretischen Hintergrund der Erkrankung, deren Therapie mittels TAVI sowie die Durchführung der präinterventionellen CTA insbesondere im Hinblick auf die Verwendung von Iodhaltigem Röntgenkontrastmittel eingegangen. Kapitel 3 stellt die Zielsetzung der Arbeit dar. Die Methoden und das Studiendesign werden in Kapitel 4 erläutert. Eine Darstellung der Ergebnisse durch Graphiken und in Textform ist in Kapitel 5 zu finden, während Kapitel 6 die Ergebnisse vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstands diskutiert. Das letzte Kapitel bildet eine abschließende Zusammenfassung.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Aortenklappenstenose (AS)

Eine AS stellt eine „Obstruktion der linksventrikulären Ausstrombahn“ (3) dar, die durch eine Verengung auf Klappenebene hervorgerufen wird. Häufig wird sie im allgemeinen Sprachgebrauch auch als *Aortenstenose* bezeichnet. Allerdings wird der Überbegriff *Aortenstenose* unterteilt in eine Verengung der linksventrikulären Ausstrombahn auf subvalvulärer, valvulärer bzw. supra-valvulärer Ebene. Diese drei Unterformen ähneln sich zwar in ihrer Klinik, werden aber aufgrund ihrer differentiellen Ätiologie und Lokalisation unterschiedlich therapiert. Für die vorliegende Arbeit ist in diesem Zusammenhang deshalb nur die valvuläre Aortenstenose, also die *Aortenklappenstenose* (AS), von Bedeutung, da deren hochgradige Ausprägungen in erster Linie durch einen Aortenklappenersatz behandelt werden. Im Folgenden werden nun die Epidemiologie, die Ätiologie, die Klinik, der Verlauf sowie die Therapie der AS näher erläutert.

#### 2.1.1 Epidemiologie

##### *Prävalenz*

Eine großangelegte Studie von Nkomo et al. aus dem Jahr 2006 (4), in der für die Gesamtbevölkerung repräsentative Daten in den USA gesammelt wurden, fasste systematisch die Ergebnisse der CARDIA (1985-86) (5), der ARIC (1987-1989) (6) und der CHS-Studie (1989-1992) (7) zusammen und stellte so eine Prävalenz von 102/11.911 (0,86%) für die AS in der Studienpopulation (n=11.911) älter als 17 Jahre fest. Adjustiert an die US-Bevölkerung unter Berücksichtigung der Alters- bzw. Geschlechtsunterschiede zwischen Studien- und US-Bevölkerung im Jahr 2000 ergab sich daraus eine Prävalenz von 0,41%. Zudem wurde in der genannten Studie die Prävalenz der AS in verschiedenen Altersgruppen bestimmt. So betrug diese 0,02% bei 18- bis 44-Jährigen, 0,1% bei 45- bis 54-Jährigen, 0,2% bei 55- bis 64-Jährigen, 1,3% bei 65- bis 74-Jährigen und 2,8% bei über 75-Jährigen. Dies zeigt, dass die Prävalenz der Erkrankung mit dem Patientenalter zunimmt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen

auch Eveborn et al. (2013) (8), Lindroos et al. (9), Stewart et al. (1997) (10) und d’Arcy et al. (2016) (11), sodass die Prävalenz bei über 80-Jährigen mit 2,4 – 9,8% angegeben werden kann.

Unter Patienten in stationärer Behandlung stellten lung et al. im sog. Euro Heart Survey (2003) (12) unter 5.001 Patienten aus 25 europäischen Ländern fest, dass die AS mit 43,1% die häufigste Herzklappenerkrankung war.

Eine Übersicht über die genannten Studien zur AS-Prävalenz gibt Abbildung 1.

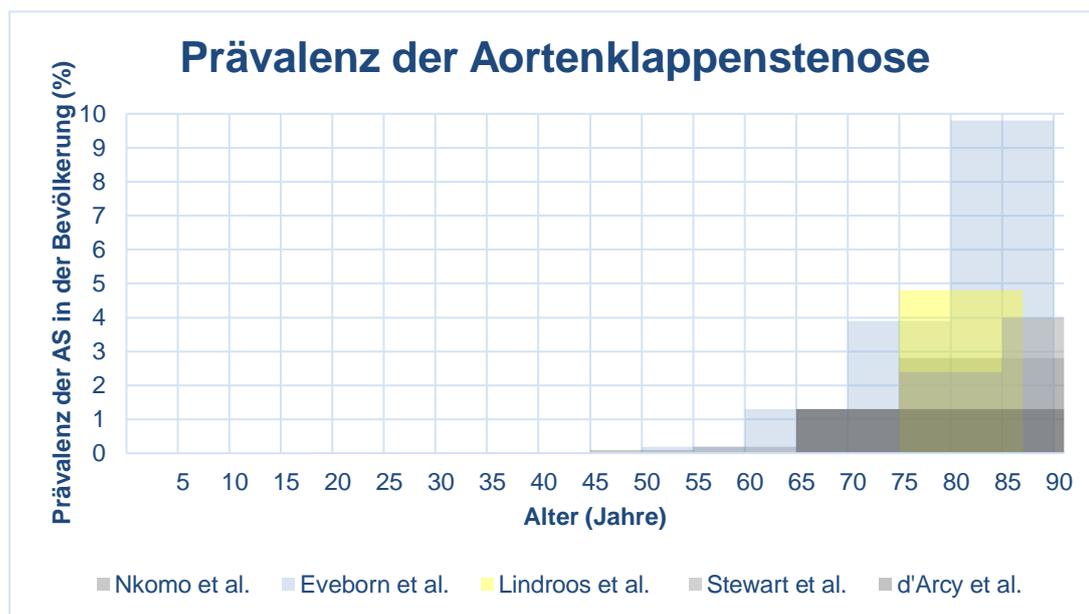


Abbildung 1: Prävalenz der Aortenklappenstenose in der Gesamtbevölkerung

### Ätiologie

Ätiologisch kann die AS in zwei große Gruppen eingeteilt werden: (post)rheumatische und degenerativ bedingte Formen. Die (post)rheumatische Form zählt zu den Post-Streptokokken-Erkrankungen und entsteht in Folge einer Autoimmunreaktion auf die Infektion mit  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken (3). Der degenerative Subtyp entwickelt sich im Laufe des Lebens durch Atherosklerose-ähnliche Veränderungen an der Klappe (13). Prädisponierend für die Entwicklung einer degenerativen AS sind (kongenitale) bikuspidale Aortenklappen, die u.a. aufgrund der alterierten Hämodynamik zu schnellerer Degeneration neigen und sich damit auch früher manifestieren (3). Weitere, deutlich seltenere Ursachen für die AS sind u.a. Endokarditiden oder kongenitale Fehlanlagen. Hier wird auf die spezifische Literatur verwiesen, z.B. lung et al. 2003 (12).

In der westlichen Welt ist der Anteil der rheumatisch bedingten AS zurückgegangen (z.B. von 22% im Jahr 1993 auf 11,2% im Jahr 2003) (12, 14) und degenerative Klappen-Veränderungen sind wesentlich häufiger (81,9%) (12, 15, 16). Als Gründe für das mittlerweile nur seltene Vorkommen der rheumatischen AS können bessere Lebensstandards, der vermehrte Einsatz von Antibiotika, ein besserer Zugang zu medizinischer Versorgung und genetische Veränderungen in Streptokokkenstämmen gesehen werden (15). Zudem ist das Patientenalter einer der stärksten Prädiktoren der AS (4, 8, 15). Dies lässt vermuten, dass diese Erkrankung in Gesellschaften mit hoher Lebenserwartung in Zukunft eine große Rolle spielen wird (4).

Zusammenfassend ist die AS in den industrialisierten Ländern eine Erkrankung des höheren bis hohen Lebensalters und kommt in diesem Patientenkollektiv häufig vor. Die prädominante Ätiologie ist aktuell ein degenerativer Prozess, während eine rheumatische Genese nur noch seltene Ursache einer AS ist (12, 15, 16).

### 2.1.2 Klinik und Verlauf

Der typische Verlauf einer AS ist gekennzeichnet durch ein langes asymptomatisches Intervall (17, 18), in dem die Prognose auch bei moderater bis schwerer AS gut ist (19, 20). Sobald allerdings Symptome wie thorakale Schmerzen, Synkopen, Angina Pectoris oder Anzeichen eines beginnenden Herzversagens wie Dyspnoe (17, 18, 21) die Latenzphase beenden, zeigt die Erkrankung einen foudroyanten klinischen Verlauf, der in vielen Fällen letal endet (17–20). So postulierten Ross et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 1968 (17) eine Lebenserwartung von weiteren drei Jahren ab dem Auftreten von Synkopen oder Angina Pectoris, von weiteren zwei Jahren beim Auftreten von Dyspnoe und von eineinhalb bis zwei Jahren beim Auftreten kongestiven Herzversagens. Turina et al. berichteten in ihrer Studie aus dem Jahr 1987 mit 190 Patienten mit einer Aortenklappenerkrankung (19), dass nur 40% der AS-Patienten mit starker hämodynamischer Einschränkung und Symptomausprägung die ersten zwei Jahre überlebten (und nur 12% die ersten fünf Jahre). Bei der asymptomatischen Studienbevölkerung überlebten hingegen 100% die nächsten zwei Jahre und nach fünf Jahren blieben 75% ohne Klappenersatz oder Exitus letalis. In der PARTNER Studie aus 2010 von Leon et. al (22) wurde in dem Studienarm ohne Klappenersatz eine 1-Jahres-Mortalität von 50,7% festgestellt. Die hohe Sterberate bei symptomatischen Patienten wurde noch durch weitere Studien belegt (17, 20, 23). Zudem zeigten Otto et

al. (1989) (24), dass das Auftreten von Symptomen mit einer schnelleren Progression der AS assoziiert ist. Die degenerativ-kalzifizierende AS, die – wie schon beschrieben – heutzutage die dominante Stenoseform ist (vgl. Kapitel 2.1.1), tendiert zudem im Allgemeinen zu einer schnelleren Progression als die AS rheumatischer Genese (25, 26).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die AS eine Erkrankung mit einer langen Latenzzeit ist, die beim Auftreten der schweren, einschränkenden Symptome eine rapide Progression mit schwerwiegenden Folgen für den Patienten zeigt.

### 2.1.3 Therapie

Aufgrund des rapiden und prognostisch schlechten Verlaufs beim Auftreten von Symptomen ist eine rasche Behandlung bei hochgradigen Stenoseformen von großer Bedeutung (17, 19, 21, 27–29). Das Vorgehen bei asymptomatischen Patienten wird in Kapitel 2.2.2 näher erläutert.

Bisher gibt es keine pharmakologische Therapie, die zu einer durchgreifenden Prognoseverbesserung nach dem Auftreten erster Symptome einer AS führt (28–30). Diskutiert werden zwar Statine sowie Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) (30). Diese zeigten allerdings in randomisierten Studien keinen Einfluss auf die Progression der Erkrankung und werden deshalb auch in den Leitlinien nicht empfohlen. Lediglich nach TAVI sind ACE-Hemmer indiziert. (28, 29) Als supportive medikamentöse Therapiemöglichkeit wird die leitliniengerechte Einstellung einer arteriellen Hypertonie sowie die Therapie einer möglichen Herzinsuffizienz genannt. Die derzeit einzige verfügbare kurative Therapiemöglichkeit ist der Aortenklappenersatz (17, 28, 29, 31).

Der seit den 1960er Jahren durchführbare offene Aortenklappenersatz zeigte in Studien eine deutliche Reduktion von Morbidität und Mortalität. Auch aufgrund der Langzeiterfahrung wird er deshalb als Goldstandard in der Therapie der AS gesehen (32–34). Allerdings geht ein offener Aortenklappenersatz mit einer perioperativen Mortalität einher, die je nach Komorbiditäten des Patienten unterschiedlich hoch ist. So lag die Mortalität in einer Studie von O'Brien et al. (2009), in der Daten von 67.292 im Zeitraum 2002 - 2006 versorgten Patienten analysiert wurden, bei 3,2% (35). Das führte dazu, dass in der Studie von Jung et al. (2006) (36) bei über 30% der Patienten mit einer

behandlungsbedürftigen AS die Entscheidung gegen einen operativen Klappenersatz getroffen wurde, weil das behandelnde Ärzteteam das perioperative Risiko als zu hoch einschätzte. Bach et al. kamen im Jahr 2009 (37) zu einem ähnlichen Ergebnis, als sie feststellten, dass 30% der Patienten mit einer schweren AS nicht operiert wurden, obwohl sie Symptome hatten. In dieser Studie hatten fast die Hälfte der Patienten relevante nicht-kardiale Komorbiditäten. Dies wird auch in anderen Studien zur AS deutlich, in denen die vorwiegend älteren Patienten häufig multimorbide und somit nicht für einen offenen chirurgischen Klappenersatz geeignet sind (27, 35, 38).

Es zeigt sich somit, dass ein dringender Bedarf für eine Therapiemöglichkeit älterer Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen besteht - gerade auch, weil sowohl die Erkrankungshäufigkeit der AS als auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komorbiditäten mit dem Alter zunehmen (vgl. Kapitel 2.1.1). Mit dem 2002 erstmals von Cribier (39) erfolgreich durchgeführten perkutanen Transkatheter-Aortenklappenersatz wurde ein Verfahren entwickelt, das genau hier ansetzt und sich mittlerweile auch im klinischen Alltag in dieser Kohorte durchgesetzt hat. Näheres wird im folgenden Abschnitt weiter ausgeführt.

## 2.2 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)

Zum besseren Verständnis der Fragestellung an das präinterventionelle CT wird im folgenden Kapitel der kathetersgestützte Aortenklappenersatz näher erläutert. Hier wird vor allem auf die Indikationsstellung, den groben Ablauf der Prozedur und die präoperative Evaluation näher eingegangen.

### 2.2.1 Beschreibung des Eingriffs

Bei der Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (*Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI* oder im US-amerikanischen Sprachraum auch *Transcatheter Aortic Valve Replacement, TAVR*) handelt es sich um ein interventionelles Verfahren, bei dem über einen Katheter eine Aortenklappenprothese implantiert wird. Dieser Eingriff muss unter sterilen Bedingungen in einem Katheterlabor, einem OP-Saal oder idealerweise in einem dafür vorgesehenen Hybrid-Raum stattfinden (40). Am häufigsten wird dabei ein transfemoraler Zugangsweg gewählt (> 80% der Fälle) (40), alternativ sind u.a. ein transapikaler, ein axillärer und ein direkter aortaler Zugangsweg möglich. Außer beim transapikalen Vorgehen hat sich ein retrograder Ansatz durchgesetzt, bei dem über

einen großlumigen arteriellen Gefäßzugang ein Katheter retrograd bis zur Aortenklappenebene vorgeschoben wird.

Zusammenfassend unterscheidet man hinsichtlich der TAVI-Klappentypen im Wesentlichen zwischen selbstexpandierenden TAVI-Klappen (z.B. Evolut Pro™ von Medtronic oder ACURATE neo2™ von Boston Scientific) oder Ballon- bzw. mechanisch expandierbare TAVI-Klappen (z.B. SAPIEN 3 von Edwards).

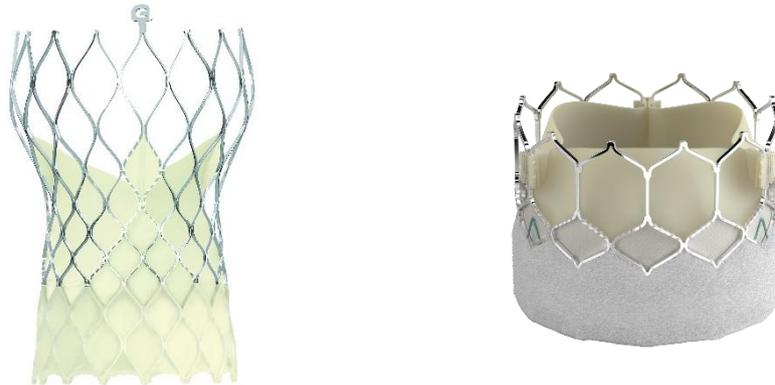


Abbildung 2: Links selbstexpandierende TAVI-Klappe Evolut™ PRO der Firma Medtronic (Quelle Medtronic GmbH), rechts Ballon-expandierbare TAVI-Klappe SAPIEN 3 Ultra von Edwards (mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences)

Je nach Klappentyp differiert das interventionelle Vorgehen geringfügig. Bei selbstexpandierenden TAVI-Klappen wird zunächst der Patienteneigene Klappenapparat mittels Ballonkatheter dilatiert. Anschließend wird die Klappenprothese bis auf die Klappenebene vorgeschoben und freigesetzt, woraufhin sie sich selbst entfaltet. Bei Ballon-expandierbaren TAVI-Klappen gibt es verschiedene Herangehensweisen. Entweder erfolgt die Dilatation des Annulus wie oben beschrieben ebenfalls vor Einbringen der Klappe oder unmittelbar im Zuge der Klappenfreisetzung (ohne separaten Ballonkatheter). Bei den jeweiligen Annulusdilatationen wird in der Regel ein sog. *Rapid-Pacing* angewendet, also eine iatrogene elektrische Überstimulation des linken Ventrikels mittels eines eingeschwemmten Schrittmachers, um für wenige Sekunden eine hämodynamisch wirksame Kontraktion des Ventrikels zu vermeiden und dadurch eine sichere Lage des Dilatationsballons im Annulus zu gewährleisten (40).

## 2.2.2 Indikationsstellung

Sowohl die American Heart Association (AHA) bzw. das American College of Cardiology (ACC) 2020 (28) als auch die European Society of Cardiology (ESC) bzw.

die European Association for Cardio-Thoracic-Surgery (EACTS) 2021 (29) veröffentlichten ihre Empfehlungen zur Durchführung einer TAVI. In beiden Leitlinien wird bei Verdacht auf eine AS eine Echokardiographie (transthorakal TTE oder transösophageal TEE) empfohlen, um den Schweregrad der AS festzustellen. Näheres diesbezüglich ist der Abbildung 3, übersetzt aus der ESC/EACTS-Leitlinie (29), zu entnehmen. Für die Berechnung der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)<sup>3</sup> sowie des Schlagvolumenindex (SVI)<sup>4</sup> wird auf die Fußzeile verwiesen. Zu beachten ist, dass die CT-Angiographie in die Einschätzung des Schweregrads der AS mit einbezogen wird, wenn die Einschätzung mittels Echokardiographie uneindeutig ist. Da nämlich eine Korrelation des Schweregrads der AS mit dem Grad der Verkalkung festgestellt wurde (41), wird der Calcium Score nach der Agatston-Methode auf die Verkalkungen des Aortenklappenapparats übertragen zur CT-basierten Objektivierung und Quantifizierung des Aortenklappenkalks (42). Für entsprechende Cut-Offs wird auf Abbildung 3 verwiesen.

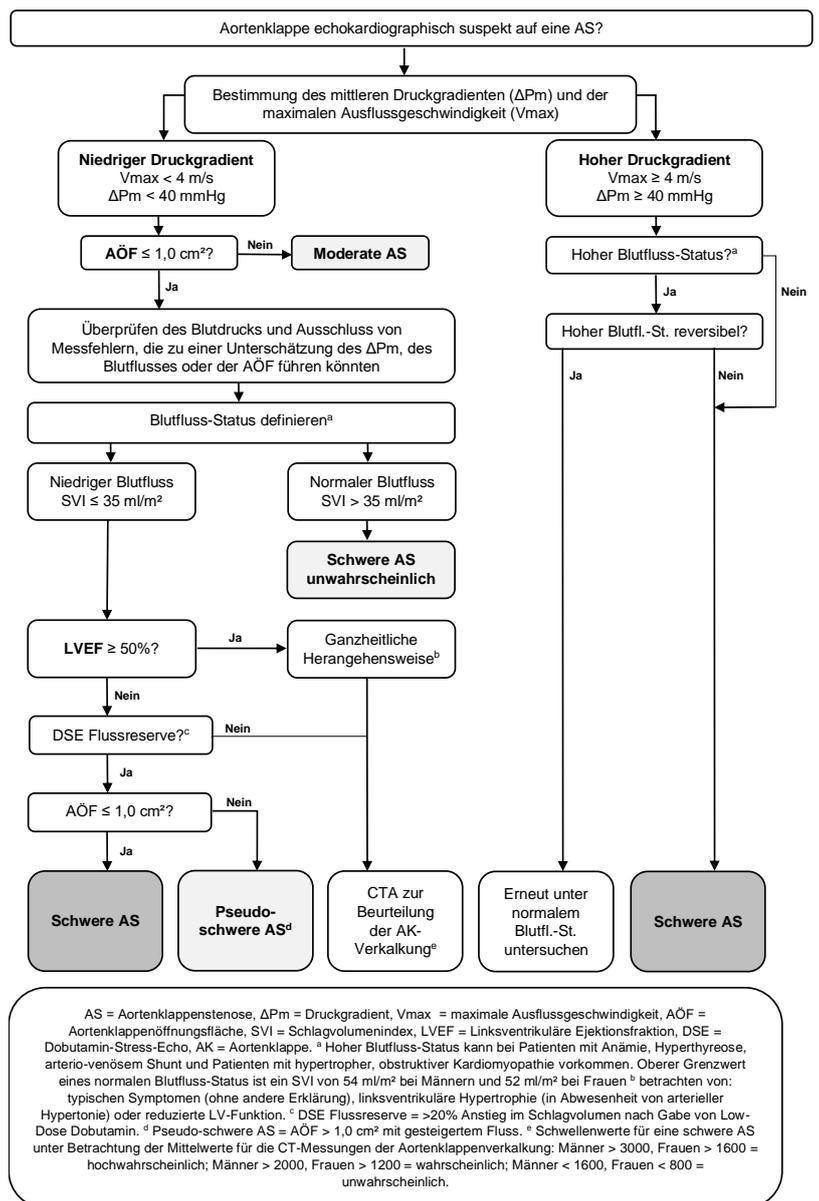


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Einstufung des Schweregrads der AS (übersetzt aus der ESC/EACTS-Leitlinie)

<sup>3</sup>  $LVEF = \frac{\text{Schlagvolumen (SV)}}{\text{Enddiastolisches Volumen}}$

<sup>4</sup>  $SVI = \frac{\text{Schlagvolumen (SV)}}{\text{Körperoberfläche (KO)}} = \frac{\text{Herzminutenvolumen}}{\text{Herzfrequenz} \times \text{KO}}, [\text{mL/m}^2]$

Da in dieser Arbeit die präinterventionelle Diagnostik im Vordergrund steht, wird die Indikationsstellung für einen Aortenklappenersatz bei Patienten mit einer moderaten bzw. geringgradigen AS nicht näher erläutert. Weiterführende Informationen hierzu finden sich in den Leitlinien (28, 29).

Wie in Kapitel 2.1.3 bereits erwähnt, ist ein offener Klappenersatz nicht für alle Patienten geeignet. So ist für Patienten, die als inoperabel eingestuft werden, die TAVI die einzige verfügbare kurative Therapieoption (22, 28, 29). Außerdem bietet sie für Patienten mit einem hohen (43), intermediären (44, 45) oder auch niedrigen (46) perioperativen Risiko eine nicht-unterlegene Alternative zum offenen Klappenersatz.

Für die Evaluation des perioperativen Risikos eines offenen Klappenersatzes können Risikoscores wie das Risikomodell der Society of Thoracic Surgeons (STS-Score) (35), der EuroSCORE (47) oder der EuroSCORE II (48) angewandt werden. Durch diese kann die Mortalitätsrate anhand der Komorbiditäten und der epidemiologischen Daten des Patienten abgeschätzt werden. Ein niedriges Risiko wird in der ESC/EACTS definiert als eine *Predicted Risk of Mortality* (PROM) nach dem STS-Score von < 4%, ein intermediäres Risiko von 4% - 8% und ein hohes Risiko von größer > 8% (29). Zusammengefasst wird in der Leitlinie der ESC/EACTS bei Patienten < 75 Jahren mit einem STS-Score von <4% eher ein offener Klappenersatz empfohlen, während umgekehrt bei Patienten ≥ 75 Jahren mit einem STS-Score von > 8% tendenziell zur TAVI geraten wird (29). Die Entscheidungsfindung – gerade bei Patienten mit einem intermediären OP-Risiko - sollte letztlich in einem interdisziplinären Team erfolgen mit Spezialisten aus Kardiologie, Herzchirurgie, Anästhesie, Herzklappenintervention und kardiovaskulärer Bildgebung (28, 29). Im Rahmen dessen werden weitere klinische und anatomische Faktoren zur Festlegung der für den Patienten geeigneten Methode zum Aortenklappenersatz mit in Betracht gezogen. Ein offener Klappenersatz ist beispielsweise eher geeignet, wenn die Dimensionen des Aortenannulus für die verfügbaren Transkatheter-Klappenprothesen ungeeignet sind, wenn der transfemorale Zugangsweg eine Passage des Katheters unmöglich macht, die Klappenanatomie eine Verlegung der Koronarostien während der Intervention wahrscheinlich macht oder es sich um eine bikuspidale Aortenklappe handelt (28, 29). Die Durchführung einer TAVI wird jedoch beispielsweise bevorzugt, wenn bereits eine kardiale Voroperation durchgeführt oder der Brustkorb bestrahlt wurde, ein transfemorale Zugang möglich ist oder bei dem Patienten eine Porzellanaorta vorliegt (28, 29).

### 2.2.3 CT-Assessment vor TAVI

Ist die Indikation für eine TAVI gestellt, so ist es wichtig, die Aortenwurzel präzise auszumessen und mögliche Zugangswege zu beurteilen. Insbesondere für die Größenbestimmung des Aortenannulus und die Wahl der geeigneten Prothesengröße sind bildgebende Verfahren erforderlich, da bei dem TAVI-Eingriff ungleich einem offenen Ersatz ein direktes, haptisches Messen des Annulus nicht möglich ist. Gegenüber der Echokardiographie, die die empfohlene diagnostische Modalität für die initiale Untersuchung und zur Quantifizierung des AS-Schweregrads ist (28, 29, 49), wird zur Beurteilung der komplexen Anatomie des Aortenannulus (50) in den aktuellen Leitlinien primär die CTA empfohlen. Diese ermöglicht zudem gleichzeitig eine Beurteilung des Zugangswegs. Anfangs wurde häufiger ausschließlich die Echokardiographie zur Vermessung des Aortenannulus verwendet (22, 43, 51). Jilaihawi et al. (2012) (52) wiesen in ihrer Studie nach, dass es bei Größenbestimmung mittels Echokardiographie im Vergleich zur Größenmessung basierend auf einem CTA-Datensatz signifikant häufiger zu Protheseninsuffizienzen von mehr als leichtem Schweregrad kam (21,9% vs. 7,5%). Andere Studien bestätigten die hohe Übereinstimmung zwischen den mittels CTA gemessenen Aortenwurzelparametern und intraoperativen Messungen beim offenen Klappenersatz und beschreiben einen Vorteil der CTA gegenüber der 2D-Echokardiographie (53–56).

Bezüglich der Größenbestimmung ist zu beachten, dass ein präoperatives Unterschätzen der Klappengröße (*Undersizing*) mit einer hohen Rate an moderater bis schwerer paravalvulärer Aortenklappeninsuffizienz (pAI) einhergeht, einer relativ häufigen Komplikation nach TAVI (Leon et al. 2016: 3,7% (44), Kondur et al. 2016: 8,4% (57), Mack et al. 2019: 0,8% (58)), die prognostisch ungünstig ist. So gehen moderate oder schwere Formen der pAI mit einer höheren Mortalität (Athappan et al., 2013 OR von 2,95 nach 30 Tagen und 2,27 nach einem Jahr (59)) einher. Da die CTA-basierte Messung generell etwas größere Werte für die Aortenwurzelparameter liefert als die Echokardiographie, sinkt das Risiko des Undersizings bei CTA-basierter Klappenwahl (54, 60). Ein Algorithmus, der ein kontrolliertes und standardisiertes Oversizing umsetzt, kann das Risiko für eine pAI weiter reduzieren (61). Von einem übermäßigen Oversizing ist allerdings abzusehen, da es das Risiko einer Aortenwurzelerletzung erhöht (62, 63).

Wie bereits festgestellt, ist auch die Beurteilung des Katheter-Zugangswegs essenziell (61). Bei CT-Untersuchungen vor TAVI ist es daher üblich, die gesamte Aorta und die Iliakal- und proximalen Femoralarterien mit darzustellen (64, 65). Besonders bei den oft an Atherosklerose erkrankten Patienten (66) treten bei einem transfemoralem TAVI-Zugang im Vergleich zum offen chirurgischen Vorgehen häufiger vaskuläre Komplikationen auf<sup>5</sup>. Deshalb ist es wichtig, entsprechende Risikofaktoren für erhöhte Blutungskomplikationen zu beschreiben (65, 69, 70).

Zudem stellt das CT bzw. die CTA die Menge und Verteilung des Klappenkalks dar und liefert damit eine zusätzliche Metrik für Schweregrad der Stenose (vgl. Kapitel 2.2.2) sowie einen Prädiktor für das Auftreten einer postinterventionellen pAI (71, 72). Zum anderen kann daraus der ideale C-Bogen-Winkel für die Implantation abgeschätzt werden (56, 73). Dies senkt die erforderliche Kontrastmittelmenge, Strahlungs-dosis und Interventionsdauer des eigentlichen TAVI-Eingriffs. Zusätzlich ist es möglich, eine koronare Herzerkrankung bei Patienten mit niedrigem Risiko für die Erkrankung auszuschließen (29). Außerdem finden sich häufig nicht-kardiovaskuläre Zufallsbefunde, die in knapp 10% eine dringende Behandlung benötigen (74).

Zusammenfassend ist die CTA als essenzielle Diagnostik für die TAVI-Planung einzuschätzen und ermöglicht nicht nur die präzise Vermessung der Aortenwurzel und die Beurteilung des Zugangswegs, sondern weist auch auf diverse weitere mögliche Nebenbefunde hin.

## 2.3 Präinterventionelle CT-Angiographie

Wie im vorigen Kapitel erläutert, kommt der CTA in der präinterventionellen Diagnostik vor TAVI große Bedeutung zu. Um die Hintergründe und Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit besser zu verstehen, wird im folgenden Kapitel der Aufbau moderner Computertomographen und zum anderen der Einsatz iodhaltigen Röntgenkontrastmittels thematisiert.

---

<sup>5</sup> vgl. Reardon (2017: 6% vs. 1,1%) (45), Leon (2016: 7,9% vs. 6,5%) (44), Smith (2011: 11,0% vs. 3,2%) (43), Leon (2010: 16,2% vs. 1,1%) (22), Généreux (absolute Inzidenzen zweier Studien; 2012: 27,2% (67) bzw. 2012: 11,9% (68))

### 2.3.1 Aufbau und Funktionsweise moderner Computertomographen

*„Die Computertomografie (CT) ist ein Röntgenverfahren, mit dem transversale Schichten erzeugt werden. Dadurch lassen sich Gewebe und Organe überlagerungsfrei zweidimensional darstellen. In der Summe der einzelnen Schichten liegt die Information der 3. Dimension. Die CT zählt zu den Schnittbildverfahren.“ (75)*

Mit der Erfindung der CT durch Hounsfield (76) und den Vorarbeiten von Cormack (77, 78) wurde nach der klinischen Einführung in den 1970er Jahren eine neue röntgengestützte diagnostische Modalität verfügbar. Erstmals wurde es möglich, Schnittbilder eines Patienten zu erstellen und damit die Anordnung der verschiedenen Gewebe im Raum präzise darzustellen. Das Messprinzip beruht auf einer Rekonstruktion von Bildern, die aus den Abschwächungsprofilen der Röntgenstrahlen nach Durchtritt durch den Patienten berechnet wird. Dies geschieht in einzelnen Messungen in verschiedenen Winkeln, welche durch Rotation um den Patienten erzeugt werden. Im Zuge der Bildrekonstruktion aus den Rohdaten durch gefilterte Rückprojektion oder iterative Rekonstruktionsalgorithmen können zur Filterung entweder harte oder weiche Faltungskerne verwendet werden. Erstere werden für die Rekonstruktion von Objekten mit hohem Kontrast verwendet, bei denen eine gesteigerte Trennschärfe sowie eine scharfe Abgrenzbarkeit von Kanten notwendig ist. Zudem ist das bei harten Faltungskernen verstärkte Bildrauschen (BR) weniger von Bedeutung, weshalb sie vor allem z.B. bei Bildern von Knochen oder der Lunge eingesetzt werden. Weiche Faltungskerne werden hingegen vorwiegend für Objekte mit niedrigem Kontrast verwendet, für die das BR minimal sein muss. Bei iterativen Rekonstruktionsalgorithmen werden künstlich Projektionsdaten erzeugt und repetitiv mit den gemessenen Daten verglichen. Hieraus kann in Abhängigkeit der Wiederholung des Vorgangs das BR und das Bildsignal verbessert werden. Aufgrund des erhöhten Rechenaufwands ist hierfür eine entsprechend hohe Rechenleistung auf Hardware-Ebene erforderlich. (79)

Die einzelnen Graustufen im CT sind anhand der Hounsfield-Skala eingeteilt, wobei Wasser mit einem Wert von 0 Hounsfield Units (HU) als Referenzpunkt dient und Luft dementsprechend Werte von  $\approx -1000$  HU, Fett von  $\approx -100$  HU, Muskelgewebe von  $\approx 50$  HU und Knochen von bis zu  $\approx 2000$  HU annimmt. (79)

Moderne CT-Scanner sind Mehrschicht-Spiral-CT-Scanner der sog. dritten Generation. Sie bestehen aus einer feststehenden Gantry, in die eine Röntgenröhre sowie ein um 180° versetzter Detektor eingebaut sind, welche um den Patienten rotieren. Bei sog. *Dual-Source-CT's* (DSCT) finden sich zwei Röhren-Detektor-Ensembles, die um ca. 90° versetzt sind, aber dasselbe Volumen ‚abtasten‘. Die Röntgenstrahlen werden fächerförmig von der Röntgenröhre ausgestrahlt, von den einzelnen anatomischen Strukturen des Patienten abgeschwächt und schließlich von dem Detektor in ein Bildsignal umgesetzt. Der Detektor besteht aus 700-900 Detektorreihen zirkulär und aus bis zu 320 Detektorzeilen in Patientenlängsrichtung. Die Fächerung der Röntgenstrahlung aus der Röntgenquelle kann dabei durch eine Blende an der Strahlenquelle (sog. *Kollimator*) eingestellt und damit die Volumenabdeckung sowie die örtliche Auflösung beeinflusst werden. Zudem ist durch Variation des Brennfokus des Elektronenstrahls an der Anode der Röntgenröhre in Patientenrichtung (z-Richtung) um die halbe kollimierte Schichtdicke eine Verdopplung der Schichtanzahl herbeigeführt möglich (sog. *z-Springfokus*). Durch Anpassung der Röhrenspannung (zwischen 70 und 150 kV) kann die Energie der Röntgenstrahlung variiert und dadurch die Strahlendosis angepasst werden (80). Eine hohe Röhrenspannung führt dabei auch zu einer höheren Strahlendosisexposition (exponentieller Anstieg mit Steigerung der Röhrenspannung), ist allerdings nötig, um zum Beispiel bei adipösen Patienten eine ausreichende Bildqualität zu erzielen. (79)

Bei niedrigeren Röhrenspannungen erhöht sich wiederum der Bildkontrast, was unter anderem bei kontrastmittelgestützten Gefäßdarstellungen von Bedeutung ist (vgl. auch Kapitel 2.3.3) (79). Dieser Effekt wird auch genutzt, um mit Niedrig-kV-Protokollen die Strahlendosis zu reduzieren und eine Verbesserung der Kontrastierung bei KM-gestützten CT-Aufnahmen zu bewirken (81). Durch Anpassung des Röhrenstroms (zwischen 10 und 1000 mA) bzw. des Röhrenstrom-Zeit-Produkts [mAs] kann weiterer Einfluss auf Strahlendosis (linearer Zusammenhang) und Bildqualität genommen werden. Mit steigendem Röhrenstrom beobachtet man eine Reduktion des BR, was v.a. bei adipösen Patienten und beim Scannen unterschiedlicher Körperregionen relevant ist (82). Heutzutage werden kV- und mAs-Settings in der Regel automatisch vor bzw. während des Scans gewählt und gleichzeitig bzgl. Dosisminimierung und Bildqualität optimiert.

Exemplarisch wird hier auf die Programme *CARE Dose4D* und *CARE kV* (jeweils Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) eingegangen. So wird bei *CARE Dose4D* das Strom-Zeit-Produkt (mAs<sup>6</sup>) zum einen basierend auf dem vor jedem Scan erstellten Topogramm gewählt; zusätzlich erfolgt auch während des Scans stetig eine Anpassung an die aktuell gescannte Region (83). Ebenso wird mithilfe des Programms *CARE kV* auch die Röhrenspannung anhand des Topogramms angepasst, sodass die Kombination aus *CARE Dose4D* und *CARE kV* eine relevante Dosisreduktion zur Folge hat (84).

In der Spiral-Computertomographie wird der Patiententisch während der Rotation der Gantry kontinuierlich bewegt. Eine weitere Stellgröße ist der sogenannte *Pitch*, der folgendermaßen definiert wird:

$$p = \frac{TV}{n \times K}$$

TV: Tischvorschub pro Gantryumdrehung; n: Anzahl aktiver Detektorzeilen; K: Kollimation

Durch Erhöhung des *Pitch* erfolgt eine größere Volumenabdeckung pro Zeit und bei gleichbleibendem Röhrenstrom eine Dosisreduktion, was allerdings mit einem Absinken der Bildqualität einhergehen kann (79).

### 2.3.2 Einsatz von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel (KM)

#### *Allgemeines*

Um die Aussagekraft der CT-Untersuchung vor TAVI zu vergrößern und den Zugangsweg sowie die Aortenwurzel sicher beurteilen zu können, ist die intravenöse Gabe eines Kontrastmittels unabdingbar. Dieses sorgt durch Abschwächung der Röntgenstrahlen für eine Kontrastierung des Gefäßlumens (65). Zum Einsatz kommen für die CTA röntgenpositive iodhaltige Kontrastmittel. Durch unterschiedliche Injektionsprotokolle kann Einfluss auf die Kontrastierung genommen werden. Allerdings ist der Einsatz von iodhaltigem KM mit gewissen Risiken verbunden. Daher wird im folgenden Kapitel auf die Art der Applikation des KM und unerwünschte Wirkungen, insbesondere der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (*contrast-induced nephropathy*, kurz: CIN), eingegangen.

---

<sup>6</sup> Die Einheit des Strom-Zeit-Produkts ist mAs. Um die Nomenklatur der Software zu verwenden, ist im Folgenden mit mAs das Strom-Zeit-Produkt gemeint.

## *Injektionsprotokolle*

Bezüglich der Kontrastmittelapplikation gibt es mehrere Stellgrößen, durch welche die Kontrastierung beeinflusst werden kann. So hat zum Beispiel eine Steigerung der Iod-Einbringungsrate (in gl/s) positiven Einfluss auf die Kontrastmittel-Anreicherung in den Arterien. Dies kann zum einen durch Erhöhung der Iod-Konzentration (in g/ml) des verwendeten Röntgenkontrastmittels und zum anderen durch Steigerung der Injektionsgeschwindigkeit (IG; in ml/s) erzielt werden. Es herrscht hierbei ein linearer Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelanreicherung und damit der arteriellen Kontrastierung und der Iod-Einbringungsrate. Aus der Flussgeschwindigkeit und dem Kontrastmittelvolumen ergibt sich die Einbringungsdauer [s], die bei Verlängerung zu „einem kontinuierlichen Anstieg der arteriellen Kontrastmittelanreicherung mit verzögertem Maximum“ (85) führt. Die Zusammenhänge sind nochmals in folgenden Formeln dargestellt:

$$IE = C_I \times F \quad T = \frac{V_{KM}}{F} \quad \text{es folgt: } IE = C_I \times \frac{V_{KM}}{T}$$

$$aK \sim IE \text{ und } IE \sim C_I \text{ und } IE \sim F \text{ und } IE \sim V_{KM}$$

IE: Iod-Einbringungsrate;  $C_I$ : Iod-Konzentration; F: Flussgeschwindigkeit; T: Einbringungsdauer;  $V_{KM}$ : Kontrastmittelvolumen; aK: arterielle Kontrastierung

Somit zeigt sich, dass eine Steigerung des Kontrastmittelvolumens bei gleichbleibender KM-Konzentration und Einbringungsdauer eine Steigerung der arteriellen KM-Anreicherung bzw. Kontrastierung auslöst (85, 86).

Die Kontrastmittelanreicherung und -verteilung wird zudem durch einige patientenabhängige Faktoren wie dem Herz-Zeit-Volumen, der Herzfrequenz oder dem Körpergewicht beeinflusst. So kann es bei einer eingeschränkten Pumpfunktion zu einer verminderten Durchmischung des applizierten KM mit dem nativen Patientenblut kommen, was in einer lokal vermehrten und weniger einer distributiven Anreicherung resultiert. Ein hohes Körpergewicht des Patienten geht mit einem hohen Blutvolumen einher (87), in dem sich das applizierte Kontrastmittel verteilen kann, was wiederum eine verringerte arterielle Kontrastierung zur Folge hat. Dies spielt allerdings für die vorliegende Arbeit eine weniger bedeutende Rolle, da es sich bei dem angewandten Scanprotokoll um CT-Angiographien mit Kontrastierung der Aorta handelt. Für diese ist lediglich die während der erstmaligen Passage des Kontrastmittels durch das arterielle Gefäßsystem erzeugte Attenuation (*First-Pass-Effekt*) relevant. (85, 86)

Der Kontrastmittelbolus wird meist über eine antekubitale Vene verabreicht. Damit dieser nicht in der Vene verbleibt, sondern schneller in den arteriellen Kreislauf fließt, wird unmittelbar nach der KM-Applikation isotonische Kochsalzlösung nachinjiziert. Man spricht dann von einer *biphasischen Kontrastmittelapplikation*. Somit wird eine bessere Kontrastierung der relevanten Strukturen erreicht. (85, 86)

Zur Abstimmung des richtigen Startzeitpunktes des Scans werden in der Praxis heute entweder ein *Test-Bolus-* oder ein *Bolus-Tracking-Prinzip* eingesetzt. Durch das jeweilige Verfahren soll das individuelle Zeitintervall zwischen KM-Applikation und dem bestmöglichen Kontrast in der zu untersuchenden Region (Transitzeit) abgeschätzt werden. Beim Test-Bolus-Prinzip erfolgt die Messung der Transitzeit durch Verabreichen eines Testbolus und anschließendem Messen der vergangenen Zeit bis zum Erreichen einer maximalen Kontrastierung. Bei der Bolus-Tracking-Methode wird während der Verabreichung des eigentlichen Kontrastmittelbolus die Attenuation in einem Gefäßabschnitt – häufig Aorta ascendens oder descendens – bestimmt. Bei Überschreiten eines bestimmten Schwellenwerts wird der eigentliche Scanvorgang nach Verstreichen eines definierten Zeitintervalls von wenigen Sekunden (*Delay*) gestartet. Diese Methode hat den Vorteil, dass durch den Verzicht auf einen Testbolus Kontrastmittel eingespart werden kann. Der eigentliche Scanvorgang startet anschließend insbesondere für das Herz-CT Elektrokardiogramm-getriggert. Hier gibt es zum einen die Möglichkeit eines prospektiven Triggerns, in der der Scan dann startet, wenn die gewünschte Herzzyklusphase anhand des Elektrokardiogramms (EKG) erwartet wird. Die zweite Möglichkeit ist das retrospektive Gating, in der ein kompletter Herzzyklus gescannt und parallel ein EKG aufgezeichnet wird, woraufhin im Nachhinein die Rekonstruktion der gewünschten Herzzyklusphase erfolgt. (85, 86)

Ob die Messung des Aortenannulus vor TAVI in Systole oder Diastole vorteilhafter ist, ist nicht abschließend geklärt. Die Annulussmessung in der Systole, in der der Annulus am weitesten ist, ergibt in der Regel größere Werte und liefert damit eine größere empfohlene Klappengröße (88, 89). Deshalb wird häufig die systolische Messung des Aortenannulus empfohlen (65, 90). Allerdings ist die Systole je nach Herzfrequenz deutlich kürzer als die Diastole (bei einer Herzfrequenz von 70 bpm halb so lang) (31), was dazu führt, dass der Scan aufgrund des schwierigeren Timings für einen sicheren systolischen Scan mittels retrospektivem EKG-Gating durchgeführt werden muss. Das kann zum einen die Strahlenbelastung und zum anderen die Scandauer erhöhen (90).

### *Unerwünschte Wirkungen iodhaltigen Röntgenkontrastmittels*

Der Einsatz von intravenös verabreichtem, iodhaltigem Röntgenkontrastmittel ist allerdings auch mit gewissen Nebenwirkungen und Risiken verbunden. So kann es zum Auftreten von akuten generalisierten Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hitzewallungen, Juckreiz oder Übelkeit bis hin zu seltener auftretenden Effekten wie einem Lungenödem oder schweren kardialen Arrhythmien (ca. 0,004%) (91) kommen. Verzögert auftretende generalisierte Nebenwirkungen wie Hautausschlag sind in der Regel weniger schwer und treten mit einer Häufigkeit von 2-8% auf (ebd.).

Andere organbezogene Nebenwirkungen können eine durch das im KM enthaltene Iod hervorgerufene Schilddrüsenüberfunktion oder eine CIN sein (79). Bei Erstgenanntem handelt es sich bei Patienten ohne thyreoidale Vorerkrankung um sehr seltene Ereignisse, die in den meisten Fällen selbstlimitierend sind (92), weshalb im Folgenden in erster Linie auf die CIN eingegangen wird.

### *Kontrastmittelinduzierte Nephropathie*

Eine CIN ist in der Literatur nicht einheitlich definiert (93–98). In vielen Studien wird es festgelegt als ein Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration (SKK) um 0,5 mg/dl (= 44 µmol/l) (91, 99–103) bzw. um 25% des Ausgangswertes (91, 102, 104, 105) innerhalb eines definierten Zeitraums nach der KM-Exposition (je nach Studie 24 Stunden - 7 Tage). Andere Gründe für einen Nierenschaden müssen in diesem Zusammenhang ausgeschlossen werden. Ebenso unterschiedlich wie die Definition einer CIN ist die Studienlage zur Inzidenz derselben. Grund dafür ist, dass es im Aufbau der Studien häufig Unterschiede in der Definition einer CIN, der applizierten Kontrastmittelmenge oder der Vorerkrankungen der Patienten gibt. So wird ein Neuauftreten einer CIN unter Patienten ohne vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung mit 0 - 7% der Patienten als relativ selten angesehen (106, 107). Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für eine CIN wie zum Beispiel Diabetes Mellitus oder einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigten Studien allerdings je nach Schweregrad der jeweiligen Vorerkrankung und der Art der Kontrastmittelgabe (arteriell vs. venös) Inzidenzraten von 11,8% bis in schweren Fällen sogar 50% (98, 100, 103–105, 107). Neben weiteren patientenabhängigen Risikofaktoren wie Hypotension, Anämie, Hypertension, fortgeschrittenes kongestives Herzversagen und hohes Alter (102, 108, 109) ist das Auftreten einer CIN ebenfalls mit der verabreichten Kontrastmittelmenge

bzw. dem -volumen assoziiert (94, 95, 100–102, 104, 108, 110–112). Dieser Effekt ist laut einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie von Kane et al. (2008) (100) bei 185 Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (Grad 3-5 nach der Definition der National Kidney Foundation) schon bei geringen Mengen Kontrastmittels zu erkennen (vgl. Abbildung 4) (100, 107).

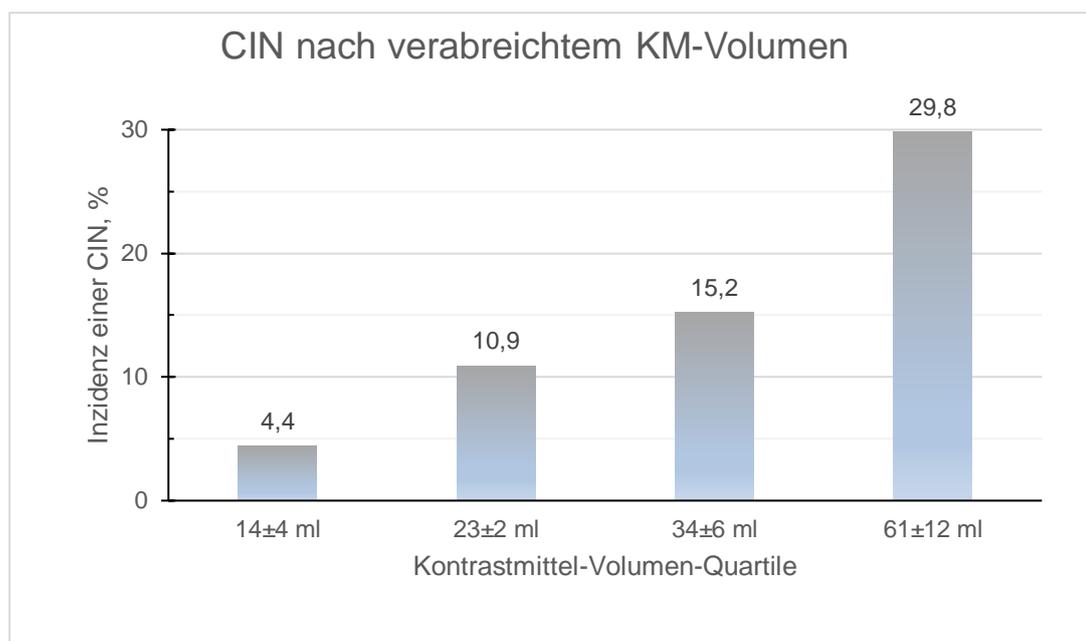


Abbildung 4: Inzidenz einer CIN in Abhängigkeit vom verabreichten KM-Volumen bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kane et al., 2008 [100])

Außerdem hat die Beschaffenheit des verwendeten Kontrastmittels Einfluss auf die Inzidenz einer CIN. Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass der Einsatz eines KM mit einer hohen Osmolarität (HOKM) von >1400 mOsm/kg, also einer hohen Konzentration an osmotisch aktiven Teilchen, gerade bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer höheren Inzidenz für eine CIN einhergeht als bei der Verwendung von niedrigosmolarem KM (NOKM; Osmolarität: 600-800 mOsm/kg) (113, 114). Die Untersuchung der Verwendung eines Kontrastmittels mit einer zum Blut annähernd isoosmolaren Zusammensetzung (IOKM; Osmolarität: ~ 300 mOsm/kg) ergab in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der renalen Verträglichkeit. So zeigen einige Studien inklusive einer Metaanalyse von McCullough et al. (2006) (115) eine bessere renale Verträglichkeit von IOKM im Vergleich zu NOKM (105, 115, 116). Andere Studien relativieren die Aussage und weisen auch unter Beachtung der Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien von Heinrich et al. (2009) (117) lediglich einen signifikanten Vorteil für die Nierenfunktion im Vergleich des

IOKM Iodixanol zum NOKM Iohexol, allerdings keinen Vorteil im Vergleich zu Iopamidol (118, 119) oder anderen NOKM außer Iohexol (117) auf. Die heute vaskulär verwendeten Kontrastmittel sind somit in der Regel NOKM oder IOKM. Zu beachten sind auch Ergebnisse einer Metaanalyse nichtrandomisierter Studien von McDonald et al. (2013) (120), in der Patienten unter KM-Exposition mit solchen ohne KM-Exposition verglichen wurden und keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Inzidenz einer CIN festgestellt werden konnten. Allerdings kann hier vermutet werden, dass in der Studie die Patientengruppen nicht homogen gewesen sind und es zusätzlich Confounder während des jeweiligen Klinikaufenthalts gegeben hat, die in der Metaanalyse nicht berücksichtigt werden konnten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Verwendung von Kontrastmittel für die präoperative CT-Diagnostik vor TAVI erforderlich und bei nierengesunden Patienten als sicher einzustufen ist. Unter Patienten mit Risikofaktoren für eine CIN kann allerdings in knapp einem Drittel der Patienten eine solche auftreten, welche dann auch mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einhergeht (99, 100, 105, 121, 122). Speziell unter den für eine TAVI vorgesehenen Patienten ist die Inzidenz einer Nierenfunktionseinschränkung (bei Hochrisikopatienten: 5,6%-18,0% (22, 43, 123–127) und in Patienten mit mittlerem OP-Risiko: 1,3-5% (44, 45, 128)) und weiteren Risikofaktoren für eine CIN wie Diabetes Mellitus (bei Hochrisikopatienten: 29,9%-34,5% (123, 124, 126), bei Patienten mit mittlerem OP-Risiko: 34,1%-37,7% (44, 45, 129) und bei Patienten mit einem niedrigen OP-Risiko 31,2–31,4% (58, 129)) als hoch einzustufen. Eine Möglichkeit der Risikoreduktion ist in diesem Zusammenhang eine Reduktion des verabreichten Röntgenkontrastmittelvolumens.

### 2.3.3 Derzeitiger Forschungsstand zur CTA vor TAVI

Die derzeitige Empfehlung für das KM-Volumen für die CT-Angiographie (CTA) vor einer TAVI liegt laut einem Konsensusdokument der *Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT)* von 2019 (130) bei 50 – 100 ml, wobei das verabreichte Volumen an den Habitus des Patienten angepasst werden sollte. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion solle eine weitere Reduzierung des verabreichten Volumens angestrebt werden, was durch eine Verringerung der Flussrate, eine niedrige Röhrenspannung (bis zu 80 kV), eine mehrphasige KM-Applikation, eine prospektive EKG-Triggerung mit einem hohen Pitch und generellen KM-Protokoll-Anpassungen

realisiert werden könne (130). Derzeit zeigen einige Studien, dass eine Verringerung des applizierten KM-Volumens unter Erhalt der Bildqualität und Auswertbarkeit möglich ist (131–140). Realisierbar ist die Reduktion des KM-Volumens unter anderem durch die technische Möglichkeit der Verringerung der Röhrenspannung (sog. low-kV-Protokoll) (134, 136–138, 141). Die Reduktion der Röhrenspannung ist erst durch eine Verfügbarkeit wesentlich höherer Stromstärken bei neueren CT-Geräten möglich, da nur so die Bildqualität bei niedrigeren kV-Einstellungen erhalten werden kann. Die bessere Attenuation bei niedrigerer Röhrenspannung ist u.a. damit zu begründen, dass sich die Energie der Röntgenstrahlen, definiert durch die Röhrenspannung, der relativ niedrig liegenden K-Kante von Iod (33,3 keV) nähert (134, 136, 141). Treffen Röntgenstrahlen mit einer etwas größeren Energie als 33,3 keV auf Iod, so werden diese aufgrund des photoelektrischen Effekts besonders gut absorbiert und sorgen damit für eine gute Kontrastierung (142). Diesen Effekt machen sich auch Scanprotokolle unter Nutzung von Dual-Energy-Akquisitionen zu Nutze und reduzieren dadurch das applizierte KM-Volumen (134, 135).

Über das derzeit niedrigste KM-Volumen, das für eine CTA vor TAVI verabreicht wurde, berichten Azzalini et al. (2014) (132) mit einem Totalvolumen von 20 ml. Allerdings wurden in die Niedrigdosisgruppe lediglich 8 Patienten retrospektiv eingeschlossen. Andere, teilweise größer und prospektiv angelegte Studien bestätigen die Durchführbarkeit der CTA vor einer TAVI mit einem niedrigeren KM-Volumen (131, 133, 134, 136–140). Insgesamt zeigt sich allerdings eine große Heterogenität in Bezug auf die Scan- und Kontrastmittelprotokolle, auf die auch im Rahmen von Kapitel 6 dieser Arbeit näher eingegangen wird.

### 3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Wie in den vorangegangenen Ausführungen geschildert, handelt es sich bei der Aortenklappenstenose um eine Erkrankung mit relativ hoher Prävalenz bei Patienten höheren Alters. Bei hochgradigen Formen und insbesondere beim Auftreten von Symptomen endet der Krankheitsverlauf ohne Intervention innerhalb weniger Jahre meist tödlich. Das perioperative Risiko für einen offenen Aortenklappenersatz ist gerade in dem häufig durch Begleiterkrankungen vorbelasteten, älteren Patientenkollektiv bei vielen Patienten als hoch einzuschätzen. In diesem Zusammenhang bietet die TAVI eine gute Therapieoption und bei inoperablen Patienten sogar die derzeit einzige.

In der präinterventionellen Vorbereitung hat die kontrastmittelgestützte CT-Angiographie einen hohen Stellenwert und ist die Diagnostik der Wahl zur Vermessung der Aortenwurzel und Evaluation des Gefäßzugangswegs. Das dafür verwendete Kontrastmittel geht allerdings gerade in dem betroffenen Patientengut mit einem erhöhten Risiko für eine CIN einher. In der Literatur besteht Konsens darüber, dass die verabreichte Kontrastmittelmenge ein beeinflussbarer Risikofaktor für das Auftreten einer CIN ist. Allerdings gibt es keine einheitliche Empfehlung, welches Kontrastmittelvolumen für die präinterventionelle CT-Diagnostik erforderlich ist. Eine aktuelle Richtlinie wäre auch deshalb von großer Bedeutung, da es in der CT-Technologie in den letzten Jahren zu einigen Optimierungen kam. So ist nun durch eine schnellere Bildakquisition und ein besseres Kontrastverhalten im Gefäßsystem unter Einsatz niedriger Röhrenspannungen sowie verbesserter Rekonstruktionsmöglichkeiten die Verwendung von sehr niedrigen Kontrastmittelmengen bei persistierend guter Bildqualität möglich.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, wie weit das Kontrastmittelvolumen reduziert werden kann, ohne die objektive und subjektive Bildqualität signifikant zu vermindern. Zudem darf auch die Messung des Aortenannulus nicht an Validität verlieren. Hierbei sollen ebenfalls die unteren Grenzen des Kontrastmittelvolumens sowie die Anwendbarkeit des verwendeten Scan- und Kontrastmittelprotokolls evaluiert werden.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign und Zeitraum der Datenerhebung

Die Datenerhebung und Rekrutierung der 80 Patienten erfolgte im Zeitraum zwischen Mai 2016 und Juni 2017 in der Klinik und Poliklinik für Radiologie des Universitätsklinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München am Standort Großhadern. Das Studienkollektiv setzte sich aus Patienten zusammen, bei denen aufgrund ihrer symptomatischen Aortenklappenstenose ein perkutaner Aortenklappenersatz in Erwägung gezogen und somit eine Indikation zur CTA zum Zweck der präinterventionellen Planung gestellt wurde. Lagen keine allgemeinen Kontraindikationen für eine CTA wie eine höhergradige Niereninsuffizienz oder eine latente oder manifeste Hyperthyreose vor, wurde diese durchgeführt. Zuvor erfolgte die ausführliche Aufklärung über die geplante Untersuchung, das Ziel und den Ablauf der Studie. Hinsichtlich der Studie wurden die Patienten um schriftliche Einwilligung gebeten, die Bilder für die Studie auswerten, sowie ein für Arm 2-4 vom Standard abweichendes Kontrastmittel- bzw. Scanprotokoll (vgl. Kapitel 4.5) anwenden zu dürfen. Jeder Patient wurde zudem zur Wahrung des Datenschutzes pseudonymisiert. Anhand eines Case-Report-Forms (vgl. Kapitel 4.2) wurden diverse epidemiologische und anderweitige Parameter dokumentiert. Die Zuteilung der Patienten in je einen von vier Studienarmen erfolgte prospektiv, konsekutiv und nicht randomisiert, wobei die verabreichte Kontrastmitteldosis von Studienarm 1 zu Studienarm 4 reduziert wurde (Arm 1: 70 ml, Arm 2: 50 ml, Arm 3: effektiv 35 ml und Arm 4: effektiv 25 ml KM; vgl. Kapitel 4.5).

	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4
<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	20	20	20	20
<b>Effektives Kontrastmittelvolumen</b>	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml

Tabelle 1: Aufteilung der Patienten auf die jeweiligen Studienarme mit dem jeweils verabreichten KM-Volumen

Während der Untersuchung erfolgte die peridiagnostische Überwachung und gleichzeitige Protokollierung von Abweichungen von dem für die Studie angewendeten CT-Protokoll (vgl. Kapitel 4.5) sowie eventuell aufgetretener relevanter unerwünschter Ereignisse durch das verabreichte Kontrastmittel.

Anschließend wurde eine erste Bewertung der angefertigten Bilder durch einen Facharzt für Radiologie vorgenommen hinsichtlich der Frage, ob die Bildqualität sowie die Kontrastierung für eine reliable Auswertung und Vermessung ausreichend sind. Sollte dies nicht der Fall sein, würde die CT-Untersuchung mit der Standard-Kontrastmittel-Dosis von 70 ml wiederholt werden. Wenn dieser Fall bei zwei unterschiedlichen Patienten des gesamten Kollektivs einträte, würde dies als Abbruchkriterium für die Studie gewertet. Dies galt unabhängig davon, in welchen Studienarm der Patient eingeschlossen wurde. Davon ausgenommen waren solche Scan-Wiederholungen, die aufgrund von Fehlern bei der Scandurchführung erforderlich wurden, beispielsweise bei KM-Paravasaten bei schlechter Lage der intravenösen Verweilkanüle.

Die weitere Befundung zur Beantwortung der klinischen Fragestellung wurde unabhängig von der Studie im klinischen Betrieb vorgenommen. Die Auswertung bezüglich der Objektivierung der Kontrastierung und der Bildqualität sowie Interreader-Korrelation (vgl. Kapitel 4.7) wurde im Rahmen dieser Studie durchgeführt. Außerdem wurde der kurzzeitige postdiagnostische sowie der postinterventionelle Verlauf dokumentiert und ausgewertet. In diesem Zusammenhang wurden der Serum-Kreatininwert, die Suffizienz des Aortenklappenersatzes, sofern dieser tatsächlich durchgeführt wurde, und der klinische Zustand inklusive möglicher Komplikationen verfolgt und das dafür vorgesehene Case Report Form (vgl. Kapitel 4.2) mit den entsprechenden Informationen vervollständigt.

## 4.2 Case Report Form (CRF)

Das für die Studie entwickelte Case Report Form war ein vom Studienarzt unter Befragung des Patienten auszufüllender Fragebogen.<sup>7</sup> Ziel der Befragung war es, wichtige Informationen zum Patienten zu sichern sowie die Eignung im Sinne der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 4.3) zu verifizieren. Unter Pseudonymisierung der Patienten wurden zunächst die Stammdaten wie Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht und Herkunft aufgenommen und anschließend durch weitere Punkte zum physischen und konstitutionellen Zustand des Patienten ergänzt. Hierunter fielen zum einen die Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Kapitel 4.3), die nochmals im Einzelnen erfragt wurden, sowie Vorerkrankungen der Patienten. Bezüglich der erhobenen

---

<sup>7</sup> An dieser Stelle wird auch auf das CRF im Anhang verwiesen

Parameter wurde sich an den gängigen Evaluierungssystemen für das operative Risiko orientiert (STS-Score, EuroSCORE bzw. log EuroSCORE), um die Objektivierung des perioperativen Mortalitätsrisiko zu ermöglichen. Diese Risikoscores wurden aus den gewonnenen Daten berechnet, um das perioperative Risiko der Studienpopulation beschreiben zu können. Zudem konnte so eine Einstufung des vorhergesagten Mortalitätsrisikos (PROM) nach dem STS-Score erfolgen. Dies diente der Einstufung der Patienten hinsichtlich des OP-Risikos in ein niedriges (PROM < 4%), ein intermediäres (PROM = 4 bis 8%) und ein hohes (PROM > 8%) OP-Risiko (vgl. Kapitel 2.2.2). Zur Vervollständigung der Daten wurde ebenfalls ein EKG sowie eine Trans-Thorakale-Echokardiographie in die Unterlagen aufgenommen.

Ein Screening der Nierenfunktion und deren Verlauf vor und nach der CT-Untersuchung sowie letztlich nach dem eigentlichen TAVI-Eingriff erfolgte durch Auswertung des Kreatininwerts, dessen Serumkonzentration im Case-Report-Form vermerkt wurde. Hierfür sollte jeweils ein Wert der Serum-Kreatinin-Konzentration von Tag -7 bis Tag 0, Tag 0 (Tag der CT-Untersuchung), Tag 3, Tag des TAVI-Eingriffs sowie Tag 1 und 7 nach TAVI-Eingriff aufgenommen werden. Anschließend wurde für jeden Patienten individuell aus den gemessenen Kreatinin-Werten die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der MDRD-Formel (*Modification of Diet in Renal Disease*) bestimmt (143). Die Laborwerte wurden den venösen Blutuntersuchungen der klinischen Routine entnommen.

Bezüglich der Pharmakovigilanz wurden allergische Reaktionen, Unverträglichkeitsreaktionen wie metallischer Geschmack oder Hitzewallungen und sonstige Auffälligkeiten einschließlich der gegebenenfalls durchgeführten Therapie in das CRF aufgenommen.

Abweichungen vom CT-Protokoll, die gegebenenfalls bei unzureichender Bildqualität vorkamen, bzw. durch Fehler in der Kontrastmittel-Applikation hervorgerufen wurden, wurden ebenfalls mit genauer Spezifizierung der Abweichung im CRF notiert.

Zur Verlaufsbeobachtung nach dem TAVI-Eingriff wurden möglicherweise aufgetretene Komplikationen, die im Zusammenhang mit der TAVI stehen, in das CRF aufgenommen. Hierzu zählten größere Blutungen in der Leiste, eine deutliche Verschlechterung der Nierenfunktion, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod. Zusätzlich wurde die postinterventionelle Intensivpflichtigkeit der Patienten sowie die

echokardiographisch festgestellte Suffizienz des eingebauten Klappenimplantats vermerkt.

### 4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehört zum einen die Grundbedingung, dass vom jeweiligen Patienten eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie sowie zur Durchführung einer CT-Angiographie vorliegen muss, und zum anderen das Vorliegen einer rechtfertigenden Indikation für eine CTA zur TAVI-Planung. Zudem wurde mit dem Mindestalter von 60 Jahren ein für die TAVI typisches Patientenkollektiv in die Studie eingeschlossen, um die Studienergebnisse für diese Altersgruppe anwendbar zu machen. Es sollten außerdem als weiteres Einschlusskriterium keine generellen Kontraindikationen gegen eine kontrastmittelunterstützte CT-Untersuchung, wie zum Beispiel eine Schilddrüsenüberfunktion, eine höhergradige Niereninsuffizienz oder Allergien auf jodhaltiges Röntgenkontrastmittel vorliegen.

Über die Ausschlusskriterien wurden auch mehrere potenzielle Confounder eliminiert: Dazu gehörten Patienten mit einem BMI von  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , Patienten, die nicht in der Lage waren, ihren Arm über den Kopf zu heben, Patienten mit einer echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion von  $< 30\%$ , Patienten mit einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse 4 (144) und Patienten mit einem Aortenaneurysma des Aortenbogens oder der Aorta descendens mit einer Größe von  $> 4 \text{ cm}$ . Diese Patienten wurden nicht eingeschlossen, da durch die jeweilige Konstitution das Bildrauschen erhöht und damit die Bildqualität stark beeinträchtigt würde (145–147). Die Ausschlusskriterien galten zudem dem Ausschluss von Patienten mit sehr schlechten hämodynamischen Voraussetzungen, für die solche Niedrigdosisprotokolle nur eingeschränkt durchführbar wären.

### 4.4 Bildakquisition

Für die Bildakquisition wurde über den gesamten Zeitraum der Studie ein Dual-Source-CT-Scanner der dritten Generation von der Firma Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland (Somatom Force, Markteinführung 2013) verwendet. Es handelt sich um einen Mehrschicht-CT-Scanner, dessen zwei Detektoren mit jeweils 96 Zeilen ausgestattet sind. So können durch einen z-Springfokus pro Detektor 192 Schichten bei einer Kollimation von  $192 \times 0,6 \text{ mm}$  aufgenommen werden. Mit einer Rotationszeit der

Gantry von 0,25 s pro Gantryumdrehung wird laut Hersteller eine Scangeschwindigkeit von bis zu 73 cm pro Sekunde bei einer zeitlichen Auflösung von 66 ms erreicht. Die Röntgenröhren werden mit einer Röhrenspannung von jeweils 70-150 kV bei einem Röhrenstrom von jeweils bis zu 1300 mA und einer Generatorleistung von 120 kW betrieben. (148)

#### 4.5 CT- und Kontrastmittelprotokoll

Die Bilderfassung wurde prospektiv EKG-getriggert mit Triggerpunkt in der Aorta descendens bei einem Schwellenwert von 100 HU ohne Atemkommando durchgeführt. Der Scan erfolgte kontinuierlich kraniokaudal beginnend an der Schädelbasis (zur Erfassung der Karotiden) bis zum oberen Abschnitt der Oberschenkel (vgl. Abbildung 5).



Abbildung 5: Topogramm mit Markierung des Scanbereichs

Kollimation und Pitch betragen  $192 \times 0,6$  mm und 3,2 und die Bildrekonstruktion erfolgte mit weichem Faltungskern Bv36. Die Röhrenrotationszeit lag bei 250 ms und die mittlere Scandauer betrug 0,9 s. Hinsichtlich der Beschleunigungsspannung wurden für die Studienarme 3 und 4 als mögliche keV-Range 70 bis 90 kV festgelegt (low-kV-Protokoll), um den in Kapitel 2.3.3 erwähnten Effekt auszunutzen und damit den Kontrast zu erhöhen. Die Anpassung und Wahl der Beschleunigungsspannung bzw.

des Röhrenstroms erfolgte schließlich automatisch durch die Software CARE Dose4D (Siemens Erlangen Deutschland) bzw. CARE kV (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) (vgl. Kapitel 2.3.1). Dafür wurden für die verschiedenen kV-Stufen folgende Referenz-mAs (mAs-ref) verwendet:

<b><u>kV</u></b>	<b><u>mAs-ref</u></b>
70	626
80	430
90	334
100	288
120	248

Tabelle 2: maximale Röhrensparnungen und jeweils verwendetes Referenz-mAs

In der vorliegenden Studie wurde das gängige iodhaltige und niedrigosmolare Röntgenkontrastmittel Iomeprol 400 mg/ml (Imeron®, Bracco Imaging, Konstanz, Deutschland) verwendet. Es konnte in Studien eine signifikant niedrigere Inzidenz einer CIN im Vergleich mit isoosmolaren KM (149) sowie eine bessere Attenuation als ein anderes niedrigosmolares KM (150) gezeigt werden. Deshalb ist es als Kontrastmittel gerade bei dem vorliegenden Patientenkollektiv geeignet.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über das verwendete KM-Injektionsprotokoll, das verwendete KM-Volumen und die KM-Dosis in den einzelnen Studienarmen.

	<b>Arm 1</b>	<b>Arm 2</b>	<b>Arm 3</b>	<b>Arm 4</b>
<b>Anzahl der Patienten (n)</b>	20	20	20	20
<b>Scanprotokoll</b>	70 ml KM, IG=4,0 ml/s; 50 ml Aq, IG=4,0 ml/s  Delay: 11 s	50 ml KM, IG=4,0 ml/s; 50 ml Aq, IG=4,0 ml/s  Delay: 10 s	70 ml 50/50- Gemisch KM, IG=4,0 ml/s; 50 ml Aq, IG=4,0 ml/s  Delay: 11 s	50 ml 50/50- Gemisch KM, IG=4,0 ml/s; 50 ml Aq, IG=4,0 ml/s  Delay: 8-9 s
<b>Effektives Kontrastmittelvolumen</b>	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml
<b>Injektionsdauer KM</b>	17,5 s	12,5 s	17,5 s	12,5 s
<b>Kontrastmitteldosis</b>	28 g	20 g	14 g	10 g
<b>Iod-Einbringungsrate</b>	1,6 g/s	1,6 g/s	0,8 g/s	0,8 g/s
Aq: 0,9%-ige Kochsalzlösung, IG: Injektionsgeschwindigkeit				

Tabelle 3: Übersicht über die in jeder Gruppe verwendeten KM-Injektionsprotokolle

Zunächst wurde das für den jeweiligen Studienarm spezifische KM-Volumen mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 4,0 ml/s über eine antekubitale Venenverweilkanüle injiziert. Daraufhin wurden in jeder Gruppe jeweils 50 ml 0,9%-iger Kochsalzlösung (Aq) gegeben im Sinne einer biphasischen Kontrastmittelapplikation. Das verabreichte totale KM- bzw. KM-Mischvolumen lag in Arm 1 und 3 bei 70 ml und Arm 2 und 4 bei 50 ml, wobei es sich in Arm 1 und 2 um reines Iomeprol in einer Konzentration von 400 mg/ml und in Arm 3 und 4 je um ein 50:50 Gemisch von Iomeprol in einer Konzentration von 400 mg/ml und Aq handelte. In den beiden letztgenannten Gruppen fiel die Wahl auf ein Gemisch, damit das Volumen ausreichend groß war, um einen gewissen temporalen Spielraum in Bezug auf den Zeitpunkt der bestmöglichen Kontrastierung im Gefäßsystem und den gewählten Scanzeitraum zu erzielen.

Der Scanvorgang wurde schließlich mittels Bolus-Tracking-Prinzip bei dem Triggerpunkt in der Aorta descendens und einem Schwellenwert von 100 HU gestartet. Die Bildakquisition erfolgte EKG-korreliert zum Zeitpunkt der Diastole ohne Atemkommando. Die Zeitspanne zwischen dem Erreichen des Schwellenwerts in der Aorta descendens und dem Start des eigentlichen Scanvorgangs wird als Delay bezeichnet und änderte sich unter den Gruppen je nach verabreichtem, totalen KM- bzw. KM-Mischvolumen. So wurden in Arm 1 und 3 die Delay-Zeiten auf 11 Sekunden, in Arm 2 auf 10 s und in Arm 4 auf 8-9 s eingestellt.

## 4.6 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde untersucht, ob das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR) in den Niedrig-KM-Protokollen (50 ml, 35 ml, 25 ml) dem in der Kontrollgruppe (70 ml KM) objektiv unterlegen ist. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde festgelegt als maximale Differenz des mittleren SNR der Arme 2, 3 und 4 im Vergleich zu Arm 1 von  $\leq 6$  ( $H_0$ :  $\text{Mittelwert}_{(\text{Low Dose})} - \text{Mittelwert}_{(\text{Standard-Dose})} \leq -6$ ).

Als sekundäre Endpunkte galten eine Attenuation von  $>150$  HU und ein SNR von  $> 10$  in den gesamten Messungen der Studie.

Des Weiteren wurde die subjektive Bildqualität, das Dosis-Längen-Produkt (DLP), die Korrektheit der automatischen, computergesteuerten Segmentierung des Aortenannulus, sekundäre Parameter der objektiven Bildqualität (Attenuation,

Bildrauschen, Contrast-to-Noise Ratio) und die dosisabhängige Entwicklung der Serum-Kreatinin-Konzentration in den jeweiligen Gruppen untersucht und ausgewertet.

#### 4.7 Auswertung und Beurteilung der CT-Bilddaten

Die Auswertung der Datensätze erfolgte anhand von Rekonstruktionen mit einer Schichtdicke und einem Inkrement von 3 mm bzw. 1,5 mm unter Verwendung der dafür vorgesehenen Befundungssoftware (syngo.via CT Vascular, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland). In den axialen Rekonstruktionen wurden insgesamt 20 Gefäßlokalisationen (5 paarige und 10 unpaarige) definiert (vgl. Abbildung 6).

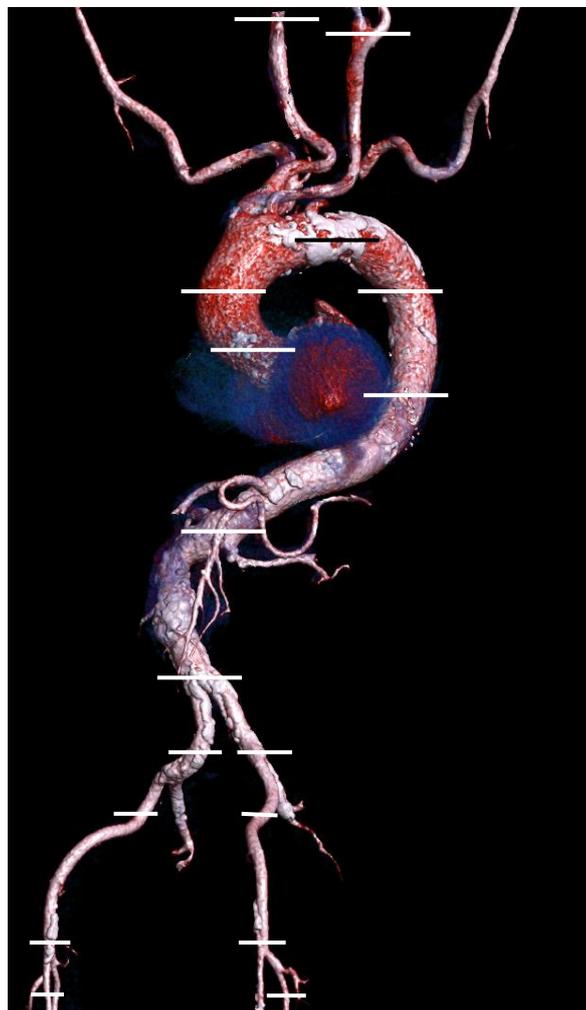


Abbildung 6: 3D-Rekonstruktion des Gefäßbaums eines Patienten aus Studienarm 4 (25 ml) mit Markierung der einzelnen Gefäßabschnitte (ausgenommen linker Vorhof, linker Ventrikel, Pulmonalarterie)

Für die Untersuchung wurde eine vollständige Verblindung des Untersuchers hinsichtlich des Kontrastmittelprotokolls sichergestellt. An den oben genannten Gefäßlokalisationen wurden schließlich jeweils *regions of interest* (ROI) im Gefäßlumen

positioniert und daraus der Mittelwert der innerhalb der ROI gemessenen CT-Werte für die Attenuation und deren Standardabweichung als Maß des Bildrauschens im jeweiligen Gefäßabschnitt gemessen. In jeder Gefäßlokalisierung wurde die jeweilige ROI unter Aussparung von Gefäßwand und Gefäßverkalkungen möglichst groß gehalten, sodass der gesamte Gefäßlumenquerschnitt von ihr ausgefüllt war (vgl. Abbildung 7).

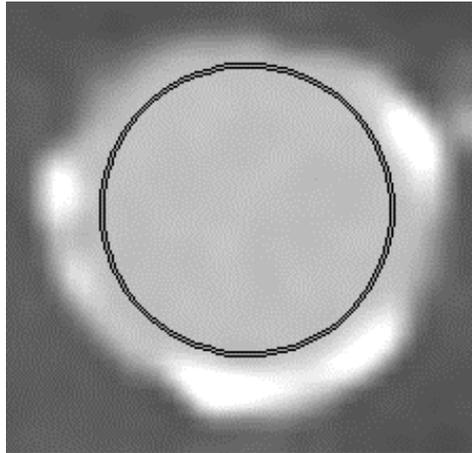


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung eines Gefäßabschnitts mit eingezeichneter ROI unter Aussparung der Gefäßwand und -verkalkung

Für die paarig angelegten Gefäßlokalisierungen wurde die ROI beidseitig eingefügt und der Mittelwert beider Werte berechnet. Die 20 Gefäßabschnitte erstreckten sich von der Carotisbifurkation über mehrere Messpunkte in Aorta und Herz bis hin zu den Aa. femorales superficiales.

Die Gefäßlokalisierungen wurden weiter zusammengefasst (geclustert) in kardial, aortal und iliakal, um die Attenuation innerhalb des Gefäßsystems näher graduieren und differenzieren zu können. Zum kardialen Cluster gehörten der linke Vorhof, der linke Ventrikel, der sinotubuläre Übergang, die Aorta ascendens, der Aortenbogen sowie der obere Abschnitt der thorakalen Aorta. Die aortale Gruppe setzte sich aus der Aorta ascendens, dem Aortenbogen, dem oberen sowie dem unteren Abschnitt der thorakalen Aorta, der abdominalen Aorta auf Höhe der Abgänge der Aa. renales und der Iliakalbifurkation zusammen. Die paarigen Aa. iliacae communes, Aa. iliacae externae, Aa. femorales communes sowie die Aa. femorales superficiales wurden zum iliofemorale Gefäßabschnitt zusammengefasst. Zusätzlich gingen die Arteria carotis

communis auf Höhe der Bifurkation sowie der Pulmonalvene gemeinsam mit den übrigen Gefäßlokalisationen in die Berechnung des gesamten Mittelwerts ein.

Außerdem wurde zum Zweck der Bestimmung des CNR jeweils eine ROI im Muskelgewebe des M. psoas positioniert. Die Berechnung des SNR und CNR erfolgte nach folgenden Formeln:

$$SNR = \frac{Att_x}{SD_x} \qquad CNR = \frac{Att_x - \overline{Att_{Mp}}}{SD_x}$$

$Att_x$ : Attenuation an der Gefäßlokalisation  $x$ ;  $SD_x$ : Bildrauschen an der Gefäßlokalisation  $x$ ;  $\overline{Att_{Mp}}$ : Mittelwert der Attenuation des rechten und linken M. psoas

Die durch die Software-Module CARE kV und CARE Dose4D (vgl. Kapitel 2.3.1) der Firma Siemens Healthineers automatisch gewählten Scanparameter Röhrenspannung (in kV), Referenz-Röhrenstrom-Zeit-Produkt ( $mAs_{ref}$ ) sowie effektiver Röhrenstrom in ( $mAs_{eff}$ ) und das Dosis-Längenprodukt (DLP; in  $mGy \cdot cm$ ) wurden dem Patientenprotokoll entnommen.

Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, ist die Bestimmung der Dimensionen des Aortenannulus zur Wahl der geeigneten Klappengröße unerlässlich. In der vorliegenden Studie wurden die Messungen von zwei Studienärzten unabhängig voneinander und für den jeweiligen Studienarm verblindet vorgenommen, um die Interreader-Reliabilität berechnen zu können. Die Messung erfolgte angelehnt an anerkannte Empfehlungen (65, 90, 151). Zunächst wurde durch Einstellen einer zweifach schrägen, multiplanaren Rekonstruktion der basale Ansatzpunkt der Aortenklappentaschen (*basaler Ring*) bestimmt. Dieser galt für die weiteren Messungen als Bezugspunkt. Es wurden dort der maximale sowie der minimale Durchmesser, welche definitionsgemäß rechtwinklig zueinanderstehen, dieses meist oval geformten Areals bestimmt (vgl. Abbildung 8).

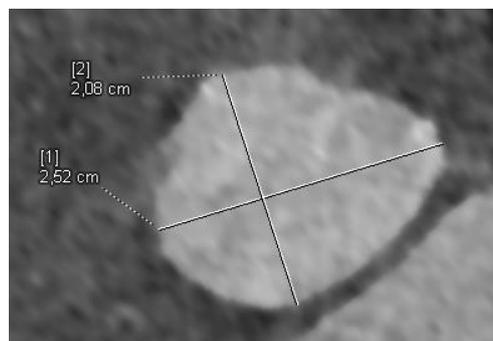


Abbildung 8: Maximaler und minimaler Durchmesser des Aortenannulus (Patient aus Studienarm 4)

Zudem wurden Umfang und Fläche des basalen Rings ebenfalls durch Verwendung der Software-Tools vermessen (vgl. Abbildung 9).

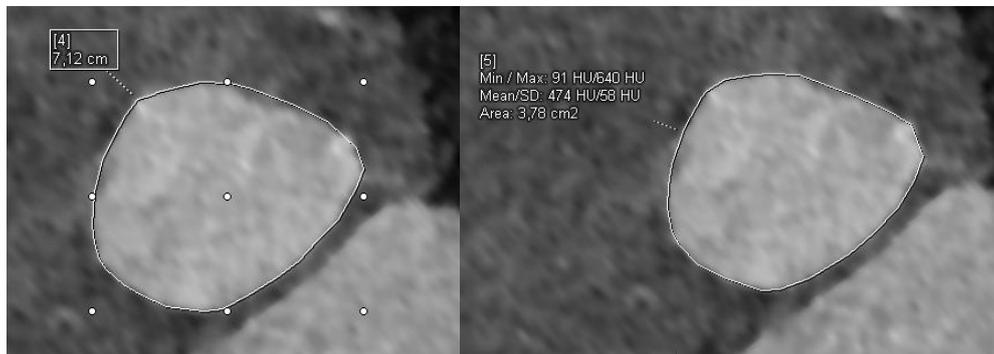


Abbildung 9: Umfang (links) und Fläche (rechts) des Aortenannulus (Patient aus Studienarm 4)

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Messung ist der Abstand des basalen Rings zu den Abgängen der rechten bzw. linken Koronararterie. Dies ist von Bedeutung, um ggf. einen sehr kurzen Abstand im Vorhinein zu erkennen, damit die Implantation nicht zu einer Verlegung der Koronararterien mit der Folge eines schweren Myokardinfarkts führt. Hierzu wurde die Rekonstruktion um eine durch die Klappenebene laufende Achse gedreht und anschließend der Abstand zu den Koronarostien gemessen (vgl. Abbildung 10).

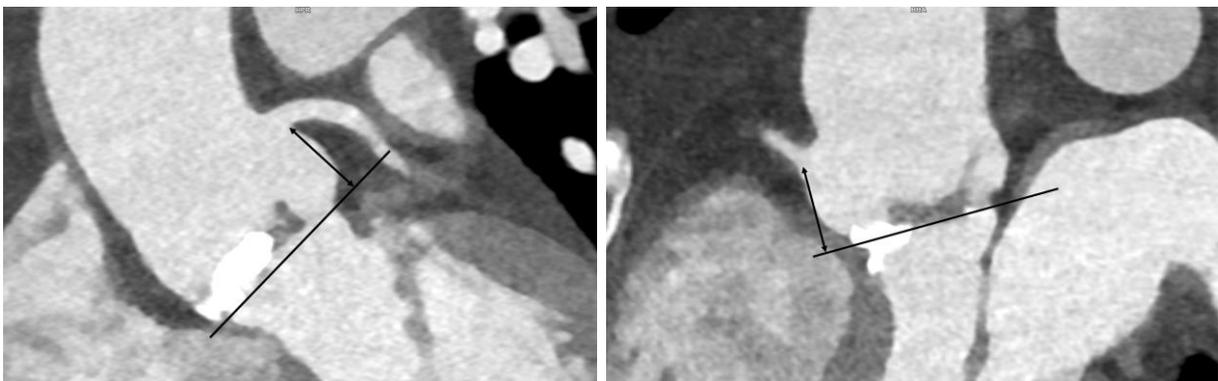


Abbildung 10: Messung des Abstands des linken (linkes Bild) bzw. rechten Koronarostiums (rechtes Bild) von der Klappenebene

Die subjektive Bildqualität in Bezug auf die Attenuation bzw. das BR wurden in Anlehnung an die Studie von Felmlý et al. (136) von zwei Studienärzten erhoben, und zwar jeweils im Bereich des Aortenwurzel-Komplexes bzw. des aortoiliakalen Gefäßsegments.

Die Einschätzung erfolgte anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala (vgl. Tabelle 4) durch beide Studienärzte unabhängig voneinander und hinsichtlich des vorliegenden Studienarms verblindet.

<b>Likert-Skala</b>	<b>Attenuation</b>	<b>Bildrauschen</b>
<b>1</b>	Insuffiziente Attenuation, nicht diagnostisch	Nicht diagnostisch
<b>2</b>	Suboptimale Attenuation mit niedriger diagnostischer Sicherheit	Ausgeprägte Artefakte, aber dennoch diagnostisch
<b>3</b>	Akzeptable Attenuation der für die Untersuchung relevanten Strukturen	Leichte Artefakte ohne relevante Einschränkung der Diagnostik
<b>4</b>	Gute, zufriedenstellende Attenuation für eine sichere Diagnostik	Dezentes Bildrauschen mit nur sehr geringen Artefakten
<b>5</b>	Exzellente Attenuation bis zu den kleinsten Arterien	Kein relevantes Bildrauschen ohne Artefakte

Tabelle 4: Bewertungsskala zur Beurteilung der subjektiven Bildqualität

Zudem wurde von einem hinsichtlich des Studienarms verblindeten Studienarzt beurteilt, inwiefern eine automatische, computergesteuerte Segmentierbarkeit des Aortenannulus in den einzelnen Studienarmen realisierbar war. Hier wurde das Software-Tool *valve pilot* der Befundungssoftware *syngo.via* (Siemens Healthineers) verwendet und anschließend unter Verwendung einer 4-Punkt-Likert-Skala beurteilt (vgl. Tabelle 5).

<b>Likert-Skala</b>	<b>Automatische Segmentierbarkeit</b>
<b>1</b>	Alle drei Klappenpunkte liegen falsch oder eine Segmentierung ist nicht möglich
<b>2</b>	Klappenpunkte liegen teilweise falsch (mindestens 1 richtig)
<b>3</b>	Alle drei Klappenpunkte liegen richtig, Annuluskontur muss (deutlich) korrigiert werden
<b>4</b>	Keine relevante manuelle Korrektur notwendig

Tabelle 5: Bewertungsskala zur subjektiven Beurteilung der Qualität der computergesteuerten Annulusmessung

## 4.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SAS Version 9.4 für Windows (Copyright SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Für die Fallzahlschätzung wurde eine Power von  $1 - \beta = 80\%$  zugrunde gelegt, um mit einseitigem Zweistichproben t-Test zum Signifikanzniveau  $\alpha = 0,025$  eine Nichtunterlegenheit zu erkennen. Aus der formalen Berechnung resultierte eine Fallzahl von  $n = 20$ . Als signifikant wurde ein Ergebnis gewertet, wenn die p-Werte 5% bei einem zweiseitigen Test bzw. 2,5% bei einem einseitigen Test nicht unterschritten. Die Angabe *Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung* wurde in der gesamten Arbeit für kontinuierliche Variablen verwendet. Als Test auf Normalverteilung diente der Shapiro-Wilk-Test. Zur Testung des primären Endpunkts wurde die Hypothese  $H_0: \mu_{2/3/4} - \mu_1 \leq -6$  mittels einseitigem t-Test auf Nicht-Unterlegenheit überprüft; ebenso wurde der sekundäre Endpunkt mit der zugrundeliegenden Hypothese  $H_0: \mu \leq 10$  für das SNR und  $H_0: \mu \leq 150$  HU für die Attenuation mittels einseitigem t-Test überprüft. Zum Vergleich der objektiven, verhältnisskalierten Bildqualitätsparameter wurde ein zweiseitiger t-Test verwendet und die subjektiven, nominalskalierten Parameter wurden mit einem Chi-Quadrat-Test und einem Cochran-Armitage Trendtest verglichen. Für den Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Vermessung der Aortenklappenebene wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die Interreader-Korrelation wurde nach Shrout und Fleiss (152) berechnet, um die Reliabilität der Messungen zu untersuchen.

## 5 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse schriftlich und teilweise in graphischer Form erläutert. Dabei wird im Einzelnen auf demographische Parameter der Studienpopulation, objektive und subjektive Bildqualitätsparameter sowie die Ergebnisse hinsichtlich des Outcomes eingegangen.

### 5.1 Demographie

Es wurden 80 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient (Studienarm 4) musste nachträglich aufgrund eines technischen Fehlers, der zu einem Datenverlust führte, ausgeschlossen werden. Somit ergibt sich für die Auswertung eine Patientenzahl von 79.

Einen Überblick über die Charakteristik der einzelnen Studienarme gibt Tabelle 6. Zwischen den Studienarmen ergibt sich im Hinblick auf die Prätest-Parameter kein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 7). Bei 72 der 79 eingeschlossenen Patienten wurde eine TAVI-OP durchgeführt. Bei den übrigen sieben Patienten wurde bei drei Patienten ein offener Klappenersatz durchgeführt und bei vier Patienten zunächst ein abwartendes Procedere veranschlagt.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei  $80,7 \pm 7,3$  Jahren, wobei kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Studienarme 2, 3 und 4 mit Arm 1 zu erkennen war (Arm 1 vs. 2  $p \approx 0,7829$ ; 1 vs. 3  $p \approx 0,4477$ ; 1 vs. 4  $p \approx 0,4893$ ). Ebenso gab es in beiden zuvor genannten Tests keine signifikanten Unterschiede bei dem Vergleich der Gruppen bezüglich der Körpergröße (MW =  $1,67 \pm 0,11$  m; Arm 1 vs. 2  $p \approx 0,8166$ ; 1 vs. 3  $p \approx 0,8567$ ; 1 vs. 4  $p \approx 0,3452$ ), dem Gewicht (MW =  $73,8 \pm 14,8$  kg; Arm 1 vs. 2  $p \approx 0,8404$ ; 1 vs. 3  $p \approx 0,9189$ ; 1 vs. 4  $p \approx 0,4677$ ) bzw. dem BMI (MW =  $26,41 \pm 4,42$  kg/m<sup>2</sup>; Arm 1 vs. 2  $p \approx 0,9640$ ; 1 vs. 3  $p \approx 0,9531$ ; 1 vs. 4  $p \approx 0,9770$ ).

Die Studienarme 2-4 zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Studienarm 1 in Bezug auf allgemeine Vorerkrankungen, kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und operationsassoziierte Risikofaktoren (siehe zur näheren Einteilung Tabelle 6 bzw. zur Signifikanz Tabelle 7). Zu beachten ist hierbei, dass für die Subgruppen *kardiovaskuläre Risikofaktoren* und *kardiovaskuläre Vorerkrankungen* keine statistischen Tests durchgeführt wurden, da

nahezu alle Patienten mindestens einen Parameter dieser Subgruppen erfüllten (ein Patient in Studienarm 4 ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, je ein Patient in Studienarm 3 und 4 ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen).

Parameter	Arm 1	Arm 2	Arm 3	Arm 4	Gesamt-kollektiv
<b>Alter (Jahre)</b>	79,7 ± 7,0	80,4 ± 8,9	81,5 ± 7,4	81,2 ± 6,0	80,7 ± 7,3
<b>Gewicht (kg)</b>	74,4 ± 13,9	75,4 ± 17,3	73,9 ± 15,4	71,2 ± 13,0	73,8 ± 7,29
<b>Körpergröße (m)</b>	1,68 ± 0,12	1,69 ± 0,10	1,67 ± 0,11	1,64 ± 0,11	1,67 ± 0,11
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,43 ± 4,41	26,50 ± 5,34	26,35 ± 4,04	26,39 ± 4,10	26,41 ± 4,42
<b>Weibliches Geschlecht (Anzahl)</b>	12 (60%)	12 (60%)	10 (50%)	13 (68,4%)	47 (59,5%)
<b>Additive EuroSCORE I</b>	6,65 ± 2,03	6,90 ± 1,77	7,75 ± 2,83	7,05 ± 2,37	7,09 ± 2,28
<b>Logistic EuroSCORE I</b>	0,08 ± 0,06	0,09 ± 0,05	0,14 ± 0,13	0,09 ± 0,06	0,10 ± 0,08
<b>STS-Score (PROM<sup>8</sup> in %)</b>	2,87 ± 135	4,11 ± 3,55	4,03 ± 2,32	3,24 ± 1,65	3,57 ± 2,40
<i>Niedriges PROM (Anzahl)</i>	15 (75%)	14 (70%)	11 (55%)	13 (68,4%)	53 (67,1%)
<i>Intermediäres PROM (Anzahl)</i>	5 (25%)	4 (20%)	7 (35%)	6 (31,6%)	22 (27,8%)
<i>Hohes PROM (Anzahl)</i>	0	2 (10%)	2 (10%)	0	4 (5,1%)
<b>Allgemeine Vorerkrankungen</b>	5 (25%)	6 (30%)	10 (50%)	3 (15,8%)	24 (30,4%)
<i>COPD</i>	4 (20,0%)	4 (20,0%)	7 (35,0%)	1 (5,3%)	16 (20,3%)
<i>Neurologische Erkrankungen</i>	1 (5,0%)	1 (5,0%)	6 (30,0%)	1 (5,3%)	9 (11,4%)
<i>Stark eingeschränkte Mobilität</i>	0	0	0	0	0
<i>Prä-OP Kreatinin &gt; 2,273 mg/dl</i>	0	0	0	0	0
<i>Prä-OP Intensivpatient</i>	0	0	0	0	0
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	20 (100%)	20 (100%)	20 (100%)	18 (94,7%)	77 (97,5%)
<i>Diabetes mellitus</i>	2 (10,0%)	5 (25,0%)	4 (20%)	2 (10,5%)	13 (16,5%)
<i>Hypercholesterinämie</i>	16 (80,0%)	10 (50,0%)	19 (95,0%)	14 (73,7%)	59 (74,7%)
<i>Rauchen</i>	3 (15,0%)	3 (15,0%)	0	0	0
<i>Positive Familienanamnese</i>	5 (25,0%)	13 (65,0%)	9 (45,0%)	5 (26,3%)	32 (40,5%)
<i>Arterielle Hypertension</i>	20 (100%)	19 (95,0%)	19 (95,0%)	16 (84,2%)	74 (93,7%)
<b>Kardiovaskuläre Vorerkrankungen</b>	20 (100%)	20 (100%)	19 (95,0%)	18 (94,7%)	77 (97,5%)
<i>Instabile Angina pectoris</i>	2 (10,0%)	4 (20,0%)	5 (25,0%)	5 (26,3%)	16 (20,3%)
<i>Angina pectoris CCS IV<sup>9</sup></i>	0	1 (5,0%)	0	0	1 (1,3%)
<i>LVEF<sup>10</sup> &lt; 50%</i>	2 (10,0%)	6 (30,0%)	5 (25,0%)	2 (10,5%)	15 (19,0%)
<i>Frischer Myokardinfarkt</i>	0	0	1 (5,0%)	0	1 (1,3%)
<i>Pulmonale Hypertension</i>	1 (5,0%)	1 (5,0%)	1 (5,0%)	2 (10,5%)	5 (6,3%)
<i>Postinfarkt VSD<sup>11</sup></i>	0	0	0	0	0

<sup>8</sup> Predicted Risk of Mortality; niedrig: PROM < 4%; intermediär: PROM = 4-8%; hoch: PROM > 8%

<sup>9</sup> Nach der Canadian Cardiovascular Society Angina pectoris in Ruhe (153).

<sup>10</sup> Kardiale linksventrikuläre Ejektions-Fraktion

<sup>11</sup> Ventrikelseptumdefekt

<i>Vorhergehender Myokardinfarkt</i>	2 (10,0%)	4 (20,0%)	3 (15,0%)	2 (10,5%)	11 (13,9%)
<i>Extrakardiale Arterienerkrankungen</i>	4 (20,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)	1 (5,3%)	10 (12,7%)
<i>NYHA &gt; 2</i>	8 (40,0%)	11 (55,0%)	9 (45,0%)	8 (42,1%)	36 (45,6%)
<i>Akute Endokarditis</i>	0	0	0	0	0
<b>Operationsassoziierte Risikofaktoren</b>	2 (10,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	2 (10,5%)	7 (8,9%)
<i>Keine elektive TAVI</i>	0	0	0	0	0
<i>Kombinationseingriff</i>	0	0	0	0	0
<i>Thorakaler Aorteneingriff</i>	0	0	0	0	0
<i>Vorangegangene Perikarderöffnung</i>	2 (10,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	2 (10,5%)	7 (8,9%)
<b>Herzschrittmacher</b>	2 (10,0%)	3 (15,0%)	3 (15,0%)	2 (10,5%)	10 (12,7%)

Tabelle 6: Demographische Charakteristik des Studienkollektivs

Anhand des STS-Scores wurde eine Einstufung des OP-Risikos vorgenommen (vgl. Kapitel 2.2.2). Insgesamt zeigte sich im Gesamtkollektiv 53-mal ein niedriges, 22-mal ein intermediäres und viermal ein hohes OP-Risiko. Für die Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Gruppen wird auf Tabelle 6 verwiesen. Hinsichtlich des EuroSCORE I (additive bzw. logistic) bzw. des STS-Score zeigten sich im Vergleich der Studienarme 2-4 jeweils mit dem Studienarm 1 allerdings ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
<b>Geschlecht</b>	1,000*	0,5250*	0,5837*
<b>Alter</b>	0,7829 <sup>Δ</sup>	0,4477 <sup>Δ</sup>	0,4893 <sup>Δ</sup>
<b>BMI</b>	0,9640 <sup>Δ</sup>	0,9531 <sup>Δ</sup>	0,9770 <sup>Δ</sup>
<b>Allgemeine Vorerkrankungen</b>	0,7233*	0,1025*	0,4765*
<b>Operationsassoziierte Risikofaktoren</b>	1,000*	0,5483*	0,9568*
<b>Additive EuroSCORE I</b>	0,6810 <sup>Δ</sup>	0,1658 <sup>Δ</sup>	0,5717 <sup>Δ</sup>
<b>Logistic EuroSCORE I</b>	0,5877 <sup>Δ</sup>	0,0626 <sup>Δ</sup>	0,6484 <sup>Δ</sup>
<b>STS-Score PROM</b>	0,1601 <sup>Δ</sup>	0,0768 <sup>Δ</sup>	0,9009 <sup>Δ</sup>

\*Chi-Quadrat-Test, <sup>Δ</sup>t-Test, PROM=Predicted Risk of Mortality, BMI=Body-Mass-Index

Tabelle 7: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich demographischer Parameter

## 5.2 Objektive Bildqualitätsparameter

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der objektiven Bildqualitätsparameter Attenuation, Bildrauschen, SNR, CNR und Aortenannulusmessung inklusive der Interreader-Korrelation graphisch und in Textform dargestellt. Bei den graphischen Darstellungen wurde bewusst auf die Gefäßabschnitte *Pulmonalarterie* sowie *Karotiden* verzichtet. Die Abbildungen zeigen somit den Verlauf der Attenuation von den herznahen Abschnitten, beginnend im linken Vorhof, bis zu den femoralen, herzfernen Abschnitten.

## 5.2.1 Attenuation

Eine Übersicht über die Mittelwerte der Attenuation in einzelnen Gefäßabschnitten gibt Abbildung 11. Das Maximum der Attenuation lag im Mittel in jedem Studienarm im Bereich der Iliakalbifurkation, das Minimum – abgesehen von den Pulmonalarterien – im linken Vorhof. Der maximale durchschnittliche Wert im gesamten Studienkollektiv für die Attenuation war somit in Arm 1 im Bereich der Iliakalbifurkation mit  $596,4 \pm 141,0$  HU, der minimale durchschnittliche Wert für die Attenuation im Bereich des linken Vorhofs in Arm 4 mit  $210,1 \pm 100,7$  HU.

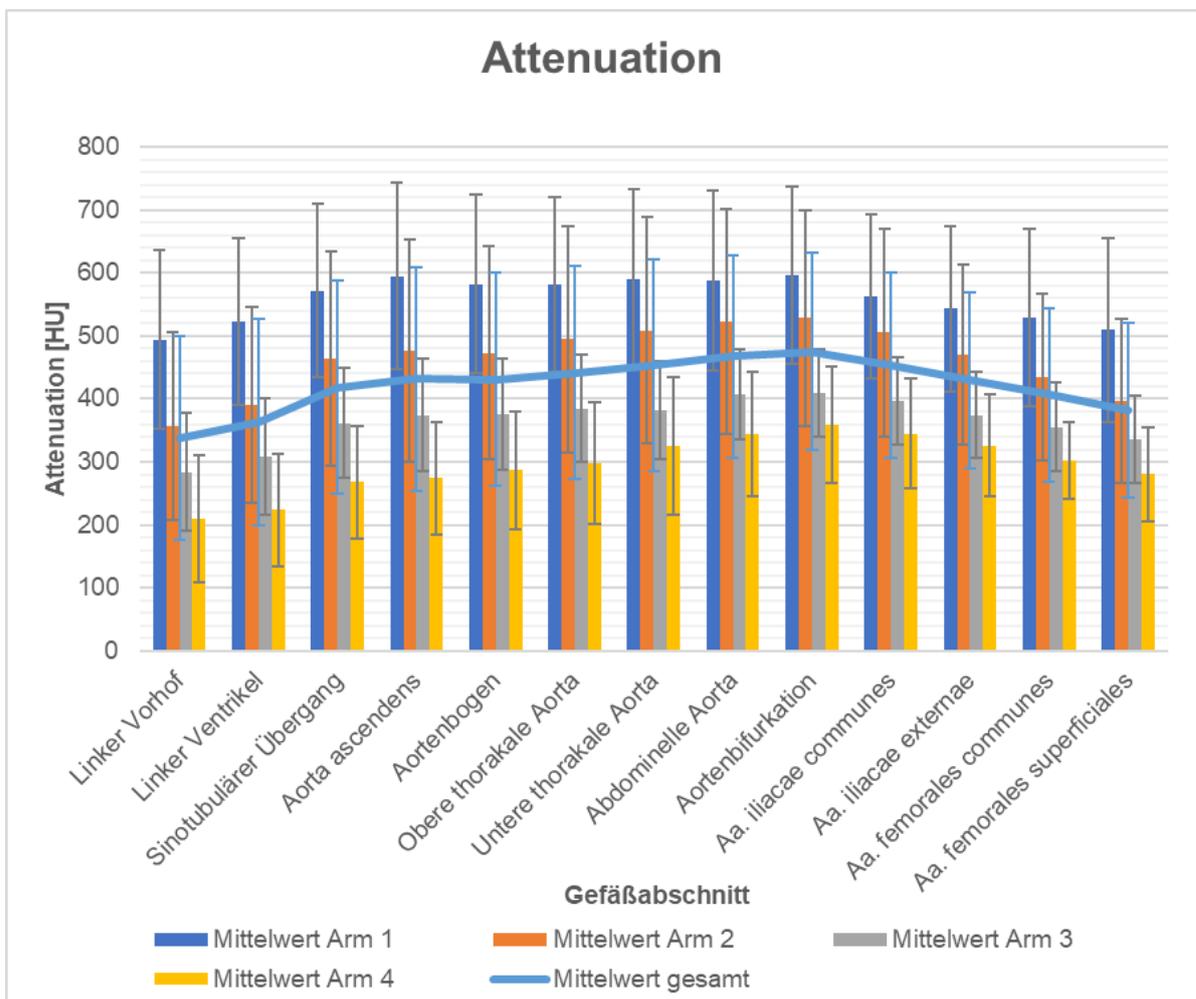


Abbildung 11: Mittelwerte der Attenuation an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Im Mittel lag die Attenuation im gesamten Studienkollektiv bei  $411,4 \pm 144,9$  HU. Der Mittelwert der Attenuation lag in Studienarm 1 bei  $541,7 \pm 128,6$  HU, in Arm 2 bei  $451,7 \pm 148,4$  HU, in Arm 3 bei  $356,3 \pm 66,8$  HU sowie in Arm 4 bei  $289,8 \pm 76,6$  HU.

Parameter	70 ml [HU]	50 ml [HU]	35 ml [HU]	25 ml [HU]	Gesamtkollektiv [HU]
Attenuation gesamt	$541,72 \pm 128,64$	$451,65 \pm 148,40$	$356,33 \pm 66,81$	$289,83 \pm 76,59$	$411,40 \pm 144,86$
Attenuation kardial	$557,93 \pm 141,15$	$442,67 \pm 169,79$	$348,26 \pm 89,59$	$260,40 \pm 93,94$	$404,11 \pm 167,76$
Attenuation aortal	$588,68 \pm 144,48$	$500,73 \pm 178,71$	$389,13 \pm 78,37$	$314,91 \pm 96,41$	$450,05 \pm 165,81$
Attenuation iliofemoral	$536,21 \pm 128,64$	$451,63 \pm 140,49$	$365,24 \pm 68,22$	$313,60 \pm 72,66$	$417,97 \pm 137,41$

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Attenuation in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Folgende Abbildungen zeigen exemplarisch einen Gefäßabschnitt im Bereich der STJ bzw. der Femoralarterien eines Patienten des jeweiligen Studienarms.<sup>12</sup>

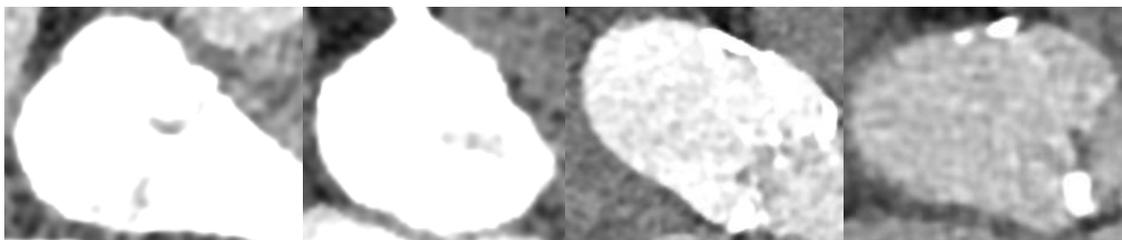


Abbildung 12: Vergleich der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts auf Höhe der STJ bei identischen Fenster- und Level-Settings



Abbildung 13: Vergleich der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts auf Höhe der A. femoralis profunda und superficialis bei identischen Fenster- und Level-Settings

Einer der sekundären Endpunkte war das Erreichen eines Attenuation-Wertes von  $> 150$  HU im gesamten Studienkollektiv. Dieser konnte bei allen Patienten im Gesamtmittelwert sowie geclustert nach kardial, aortal und iliofemoral erreicht werden. Lediglich bei einzelnen Messungen bei 6 Patienten des Studienarms 4 und einem Patienten des Studienarms 3 kam es im Bereich des linken Ventrikels, des linken Vorhofs bzw. der Pulmonalarterien zur Unterschreitung einer Attenuation von 150 HU.

<sup>12</sup> Die identischen Fenster- und Level-Settings der Teilabbildungen bei den Abbildungen 12 und 13 führen dazu, dass die erste und zweite Teilabbildung zu „hell“, also zu stark kontrastiert erscheint. Für die Befundung müsste man hier die Fenstereinstellungen verändern.

Im Bereich des sinotubulären Übergangs, also dem relevanten Bereich zur Messung des Aortenannulus, betrug die minimale Attenuation in Studienarm 4 jedoch 173 HU.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Mittelwerte der Attenuation der Niedrigdosis-Studienarme 2-4 mit dem Kontrollstudienarm 1 mit p-Werten von  $p = 0,0472$  (Arm 2 vs. 1),  $p < 0,0001$  (Arm 3 vs. 1) und  $p < 0,0001$  (Arm 4 vs. 1). Vergleicht man die Niedrig-Dosis-Gruppen mit Studienarm 1 geclustert nach kardial, aortal und iliofemoral, so ergeben sich jeweils lediglich in den Vergleichen der Studienarme 2 mit 1 hinsichtlich der aortalen und iliofemoralen Attenuation keine signifikanten Unterschiede. Studienarm 3 bzw. 4 unterscheiden sich jedoch in allen Clusterungen jeweils signifikant im Vergleich mit Studienarm 1 (vgl. Tabelle 9).

Parameter	70 ml vs. 50 ml p-Werte	70 ml vs. 35 ml p-Werte	70 ml vs. 25 ml p-Werte
<b>Attenuation gesamt</b>	0,0472*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>Attenuation kardial</b>	0,0250*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>Attenuation aortal</b>	0,0952*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>Attenuation iliofemoral</b>	0,0602*	< 0,0001*	< 0,0001*

\*=t-Test

Tabelle 9: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Attenuation

## 5.2.2 Bildrauschen (BR)

Abbildung 14 zeigt die Mittelwerte in verschiedenen Gefäßabschnitten und deren Verlauf von herznah nach peripher innerhalb des Gefäßsystems im Vergleich der einzelnen Studienarme.

Im gesamten Studienkollektiv ergibt sich quer über alle gemessenen Abschnitte ein mittleres BR von  $21,99 \pm 3,43$  HU. Das mittlere BR in den einzelnen Studienarmen war in Arm 1  $23,13 \pm 3,80$  HU, in Arm 2  $21,66 \pm 3,55$  HU, in Arm 3  $22,70 \pm 2,92$  HU und in Arm 4  $20,37 \pm 2,92$  HU. Es ergaben sich unter Nichtberücksichtigung der Pulmonalarterien und der Karotiden im jeweiligen Studienarm die Maxima des BR im linken Vorhof (Studienarm 1:  $31,90 \pm 5,97$  HU); die Minima lagen in der Aorta ascendens (Studienarm 4:  $16,58 \pm 2,70$  HU).

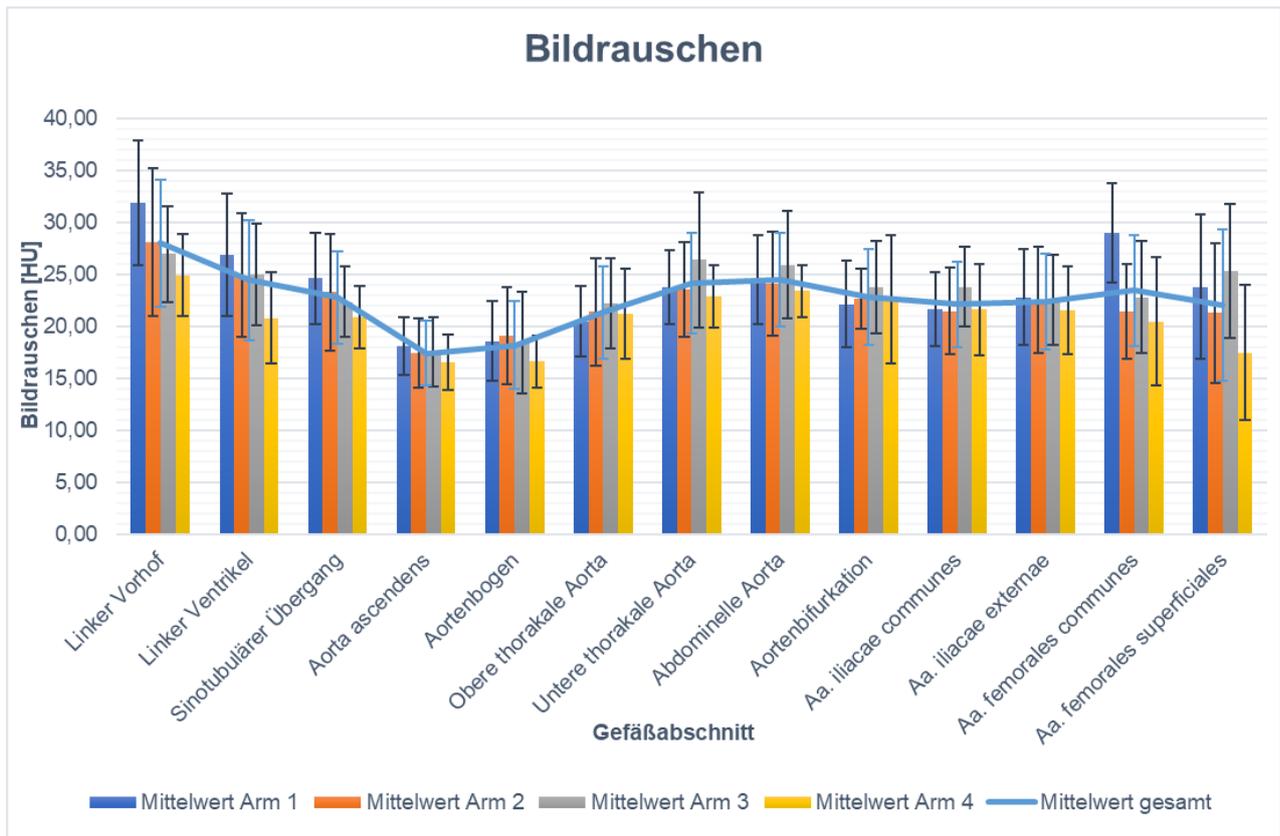


Abbildung 14: Mittelwerte des Bildrauschens an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen des BR in der Clusterung nach kardial, aortal und iliofemoral.

Parameter	70 ml [HU]	50 ml [HU]	35 ml [HU]	25 ml [HU]	Gesamtkollektiv [HU]
<b>BR gesamt</b>	23,13 ± 3,80	21,66 ± 3,55	22,70 ± 2,92	20,37 ± 2,92	21,99 ± 3,43
<b>BR kardial</b>	23,46 ± 3,26	22,40 ± 4,92	22,11 ± 3,57	20,19 ± 2,69	22,06 ± 3,82
<b>BR aortal</b>	21,28 ± 2,85	21,40 ± 3,59	22,42 ± 3,96	20,57 ± 2,28	21,43 ± 3,25
<b>BR iliofemoral</b>	24,36 ± 8,09	21,69 ± 3,60	23,72 ± 2,68	20,26 ± 4,03	22,53 ± 5,22

Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Bildrauschens in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Hinsichtlich der Gesamtmittelwerte des BR in den jeweiligen Studienarmen zeigten sich im Vergleich der Arme 2-4 mit Studienarm 1 lediglich im Vergleich von Studienarm 4 mit 1 signifikante Unterschiede ( $p = 0,015$  im t-Test). Einen Überblick des Vergleichs der einzelnen Studienarme geclustert nach kardial, aortal und iliofemoral gibt Tabelle 11. Ausschließlich im Vergleich der 25-ml-Gruppe mit der Kontrollgruppe zeigte sich im kardialen Cluster ein signifikanter Unterschied.

Parameter	70 ml vs. 50 ml p-Werte	70 ml vs. 35 ml p-Werte	70 ml vs. 25 ml p-Werte
BR gesamt	0,2131*	0,6909*	0,0154*
BR kardial	0,4273*	0,2190*	0,0016*
BR aortal	0,9099*	0,3056*	0,3952*
BR iliofemoral	0,1864*	0,7388*	0,0545*

\*=t-Test

Tabelle 11: Vergleich der Studienarme (Arm 2 – 4) mit der Kontrollgruppe (Arm 1) hinsichtlich des Bildrauschens

### 5.2.3 Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR)

Hinsichtlich des SNRs ergab sich über das gesamte Studienkollektiv ein Mittelwert von  $19,99 \pm 6,32$ . Die Mittelwerte der einzelnen Studienarme zeigten Werte von  $26,05 \pm 6,32$  in Arm 1,  $21,69 \pm 4,90$  in Arm 2,  $16,88 \pm 3,82$  in Arm 3 sowie  $15,09 \pm 3,17$  in Arm 4. Einen Überblick über die Mittelwerte des SNR in den einzelnen Clustern zeigt Tabelle 12.

Parameter	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Studienkollektiv
SNR gesamt	$26,05 \pm 6,32$	$21,69 \pm 4,90$	$16,88 \pm 3,82$	$15,09 \pm 3,17$	$19,99 \pm 6,32$
SNR kardial	$25,45 \pm 5,28$	$20,38 \pm 4,56$	$16,79 \pm 4,33$	$13,50 \pm 4,18$	$19,10 \pm 6,34$
SNR aortal	$28,61 \pm 7,00$	$23,58 \pm 5,83$	$18,44 \pm 4,56$	$15,87 \pm 4,74$	$21,70 \pm 7,39$
SNR iliofemoral	$25,85 \pm 7,23$	$21,96 \pm 5,70$	$16,66 \pm 4,22$	$16,65 \pm 3,49$	$20,32 \pm 6,56$

Tabelle 12: SNR in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Die Mittelwerte unterschreiten im einseitigen t-Test in keinem Studienarm signifikant den Wert 10, weder insgesamt noch für die Cluster kardial, aortal oder iliofemoral, wodurch dieser sekundäre Endpunkt erfüllt wird (vgl. auch Tabelle 13). Signifikante Unterschreitungen der Mittelwerte mancher Gefäßlokalisationen in den jeweiligen Gruppen wurden allerdings bei allen Gruppen im Bereich der Pulmonalarterien, bei Studienarm 3 und 4 im Bereich des linken Vorhofs und bei Studienarm 4 im Bereich des linken Ventrikels gemessen. Zudem ergab sich eine Unterschreitung des Mittelwerts für den SNR im gesamten gemessenen Gefäßsystem auf  $< 10$  bei einem Patienten des Studienarms 4 mit einem Wert von  $7,99 \pm 2,65$ . Dies stellt auch den minimalen Mittelwert eines Patienten für das SNR im gesamten Studienkollektiv dar. Im Studienarm 4 kam es bei einzelnen Patienten zudem zu Unterschreitungen von 10 in den Mittelwerten kardial (viermal  $\text{SNR} < 10$ ), aortal (einmal  $\text{SNR} < 10$ ) und iliofemoral (einmal  $\text{SNR} < 10$ ). Die Unterschreitungen von 10 aortal und iliofemoral fanden sich allerdings bei dem Patienten, dessen Gesamtmittelwert ebenfalls unter 10 lag. Betrachtet man einzelne Messungen bei einigen Patienten, unterschritt das SNR ebenfalls 10. Dies war ausgenommen von den Pulmonalarterien bei 2 von 380 Messungen (0,53%) in Studienarm 1, bei 11 von 380 Messungen (2,89%) in Arm 2, bei

34 von 380 Messungen (8,94%) in Arm 3 und bei 63 von 380 Messungen (16,58%) in Arm 4 der Fall. Unter Ausschluss der Messorte Pulmonalarterien, linker Vorhof und linker Ventrikel zeigte sich eine Unterschreitung von 10 für das SNR bei keiner von 340 Messungen (0%) in Studienarm 1, bei 4 von 340 Messungen (1,18%) in Arm 2, bei 21 von 340 Messungen (6,18%) in Arm 3 und bei 37 von 340 Messungen (10,88%) in Arm 4.

Parameter	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Studienkollektiv
SNR gesamt	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*
SNR kardial	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	0,0009*	< 0,0001*
SNR aortal	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*
SNR iliofemoral	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*

\* = t-Test zu H0: Mittelwert (SNR) ≤ 10

Tabelle 13: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des sekundären Endpunkts

Der maximale SNR-Mittelwert eines Patienten fand sich in Studienarm 1 mit  $37,73 \pm 15,60$ . Im gesamten Studienkollektiv zeigten sich im Mittel die höchsten SNR-Werte<sup>13</sup>

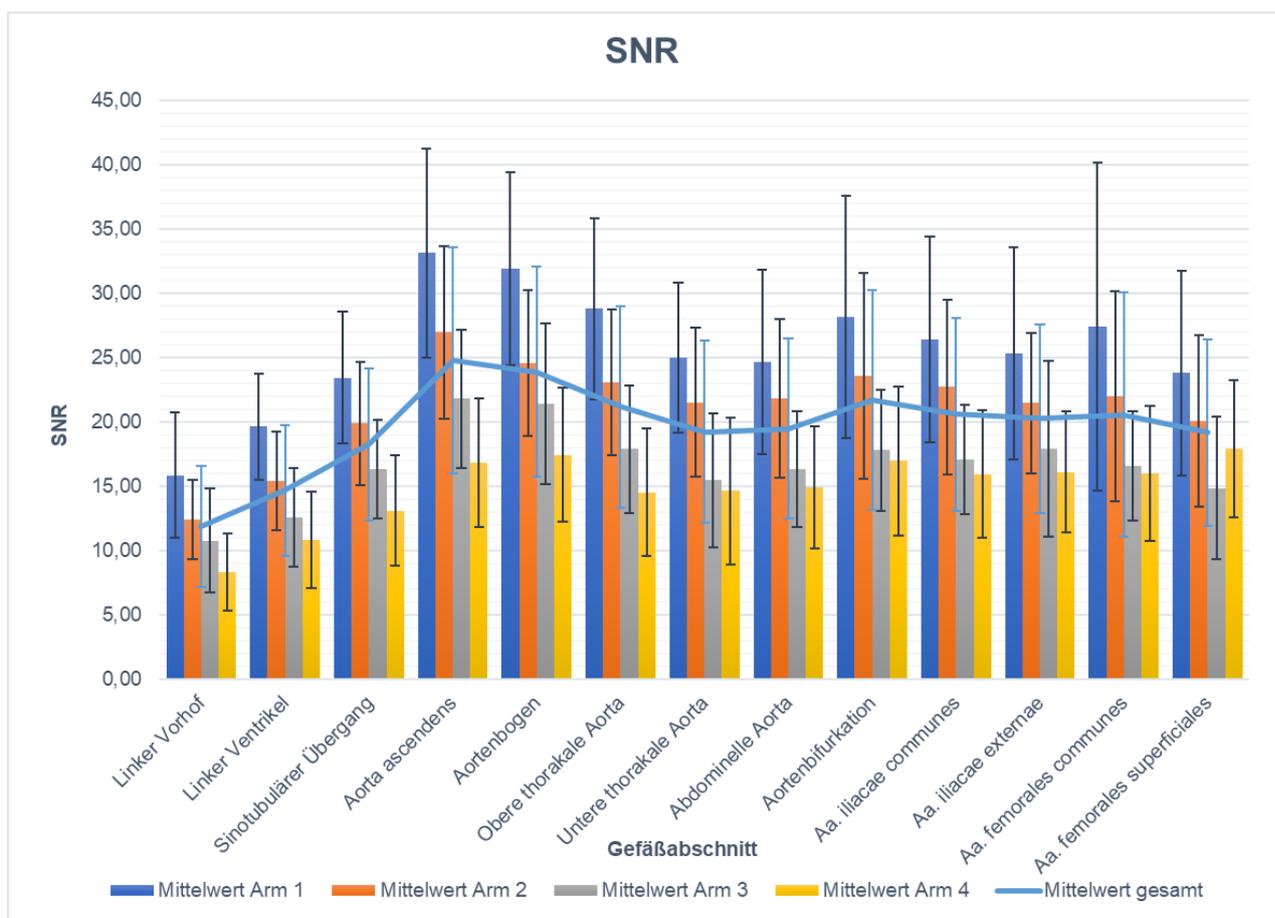


Abbildung 15: Mittelwerte des SNR an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

<sup>13</sup> abgesehen von den Karotiden

in der Aorta ascendens mit  $33,13 \pm 8,11$  und die niedrigsten<sup>14</sup> im linken Vorhof mit  $15,84 \pm 4,90$  (vgl. Abbildung 15).

Im Vergleich der Studienarme 2-4 mit Arm 1 zeigten sich sowohl hinsichtlich der Mittelwerte für das gesamte Studienkollektiv als auch geclustert nach kardial, aortal und iliofemoral im t-Test signifikante Unterschiede (vgl. Tabelle 14). Ausgenommen davon ist der Vergleich des Studienarms 2 mit dem Kontrollkollektiv im iliofemorale Cluster, in dem kein signifikanter Unterschied vorlag ( $p=0,0666$ ).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
<b>SNR gesamt</b>	0,0194*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>SNR kardial</b>	0,0024*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>SNR aortal</b>	0,0183*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>SNR iliofemoral</b>	0,0666*	< 0,0001*	< 0,0001*

\*=t-Test

Tabelle 14: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des SNR

Zur Überprüfung auf Nichtunterlegenheit des jeweiligen Studienarms wurde die Nullhypothese  $H_0$ :  $\text{Mittelwert}_{(\text{Low Dose})} - \text{Mittelwert}_{(\text{Standard-Dose})} \leq -6$  zugrunde gelegt und darauf basierend ein t-Test durchgeführt. Es ergab sich eine Unterlegenheit der Studienarme 2-4 im Vergleich zum Kontrollkollektiv, womit der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde (vgl. Tabelle 15).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
<b>SNR gesamt</b>	0,1865*	0,9714*	0,9982*
<b>SNR kardial</b>	0,2665*	0,9564*	0,9998*
<b>SNR aortal</b>	0,3169*	0,9842*	0,9994*
<b>SNR iliofemoral</b>	0,1560*	0,9506*	0,9564*

\*=t-Test zu  $H_0$ :  $\text{Mittelwert (Low Dose)} - \text{Mittelwert (Standard-Dose)} \leq -6$

Tabelle 15: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des primären Endpunkts

## 5.2.4 Kontrast-zu-Rauschen-Verhältnis (CNR)

Für das CNR ergab sich im gesamten Studienkollektiv ein Mittelwert von  $17,76 \pm 6,26$ . In den einzelnen Studienarmen zeigten sich im Mittel Werte von  $23,76 \pm 6,26$  in Studienarm 1,  $19,44 \pm 4,80$  in Studienarm 2,  $14,82 \pm 3,76$  in Studienarm 3 und  $12,75 \pm 3,13$  in Studienarm 4. Einen Überblick über die Mittelwerte in den Studienarmen geclustert nach kardial, aortal und iliofemoral gibt Tabelle 16.

Parameter	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Gesamtkollektiv
<b>CNR gesamt</b>	$23,76 \pm 6,26$	$19,44 \pm 4,80$	$14,82 \pm 3,76$	$12,75 \pm 3,13$	$17,76 \pm 6,26$
<b>CNR kardial</b>	$23,28 \pm 5,32$	$18,23 \pm 4,54$	$14,71 \pm 4,32$	$11,23 \pm 4,26$	$16,93 \pm 6,37$
<b>CNR aortal</b>	$26,28 \pm 6,95$	$21,36 \pm 5,73$	$16,37 \pm 4,43$	$13,64 \pm 4,79$	$19,49 \pm 7,31$
<b>CNR iliofemoral</b>	$23,57 \pm 7,11$	$19,68 \pm 5,56$	$14,69 \pm 4,09$	$14,25 \pm 3,26$	$18,10 \pm 6,42$

Tabelle 16: CNR in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

<sup>14</sup> Abgesehen von der Pulmonalarterie

Betrachtet man die Mittelwerte im Gesamtkollektiv in Bezug auf die einzelnen gemessenen Gefäßabschnitte (vgl. Abbildung 16), so zeigen sich die höchsten Mittelwerte des CNR in der Aorta ascendens mit  $30,44 \pm 7,99$  und die niedrigsten im Bereich des linken Vorhofs mit  $14,30 \pm 4,83$ .

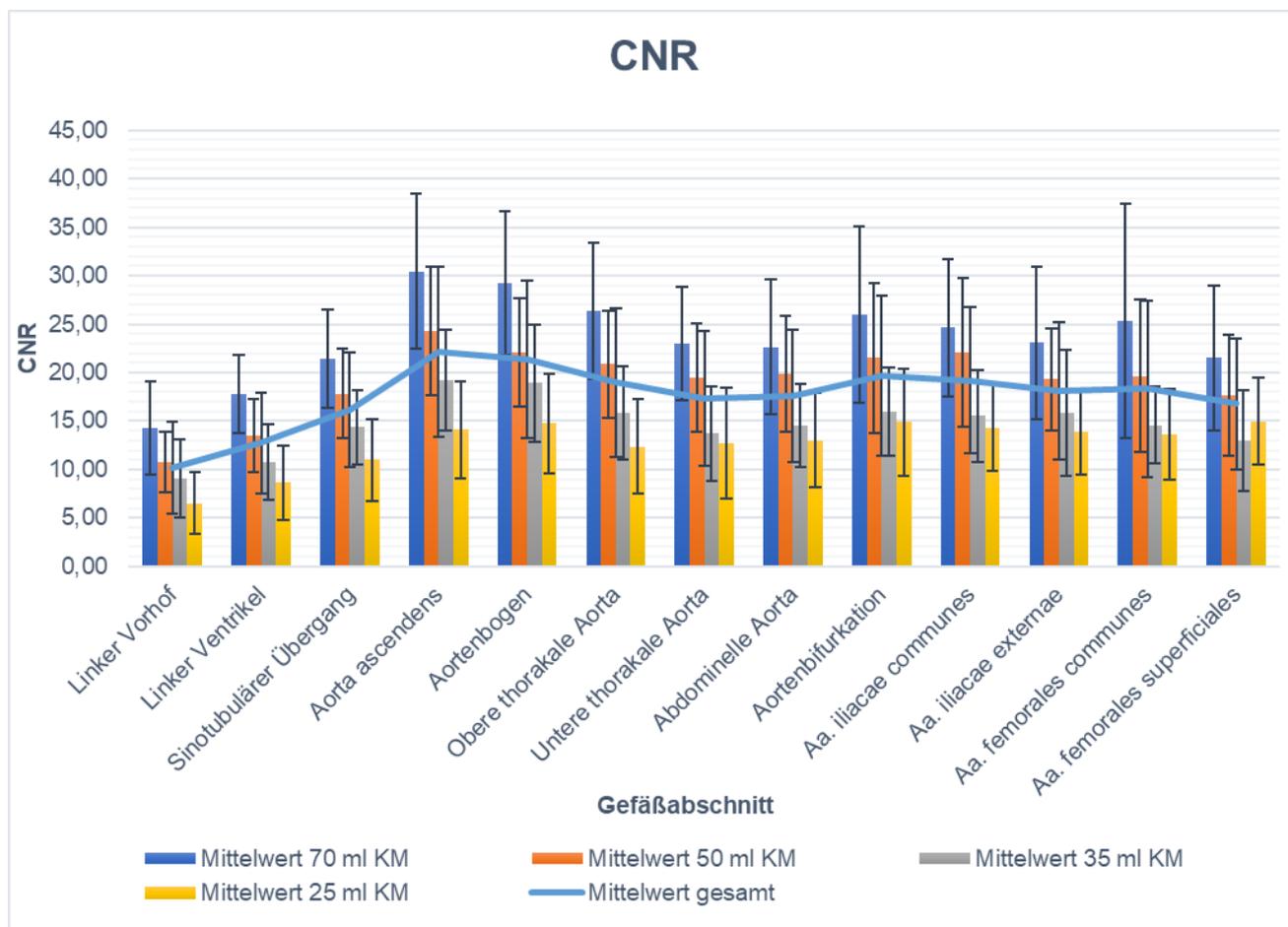


Abbildung 16: Mittelwerte des CNR an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Vergleicht man die Mittelwerte der gemessenen Gefäßabschnitte für das CNR der Studienarme 2-4 mit Studienarm 1 im t-Test, so zeigen sich, bis auf den Vergleich der iliofemorales Cluster von Studienarm 1 mit Studienarm 2 ( $p = 0,0615$ ), stets signifikante Unterschiede (vgl. Tabelle 17).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
<b>CNR gesamt</b>	0,0189*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>CNR kardial</b>	0,0026*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>CNR aortal</b>	0,0194*	< 0,0001*	< 0,0001*
<b>CNR iliofemoral</b>	0,0615*	< 0,0001*	< 0,0001*

\*=t-Test

Tabelle 17: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des CNR

## 5.2.5 Aortenannulusmessung und Interreader-Korrelation

Die Aortenannulusmessung und die Messung des Abstandes der Klappenebene zu den Koronarostien war in jedem Studienarm uneingeschränkt durch beide Studienärzte möglich. Es ergaben sich über das gesamte Studienkollektiv Mittelwerte von  $2,66 \pm 0,28$  cm für die lange Achse,  $2,10 \pm 0,28$  cm für die kurze Achse,  $7,66 \pm 0,80$  cm für den Umfang,  $4,42 \pm 0,98$  cm<sup>2</sup> für die Klappenfläche sowie  $1,56 \pm 0,31$  cm als Abstand zum linken Ostium und  $1,97 \pm 0,37$  cm als Abstand zum rechten Ostium. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Messparameter (vgl. Tabelle 18).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
Lange Achse	0,6849*	0,7150*	0,6229*
Kurze Achse	0,5608*	0,6359*	0,9328*
Umfang	0,6072*	0,8392*	0,8331*
Fläche	0,7660*	0,8604*	0,8994*
Abstand linkes Ostium	0,5608*	0,9676*	0,0542*
Abstand rechtes Ostium	0,5338*	0,6949*	0,4565*

\*=Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 18: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Vermessung des Aortenannulus und dem Abstand dessen zu den Koronarostien

Es ergab sich zudem in jedem der 4 Studienarme eine gute Interreader-Korrelation (IRK). Im Mittel lag diese insgesamt hinsichtlich der Aortenannulusmessungen minimal bei 0,91 [0,79;0,96] in Bezug auf die lange Achse in Studienarm 1. Hinsichtlich des Abstandes zu den Koronarostien ergab sich eine minimale IRK mit 0,82 in Bezug auf den Abstand zum linken bzw. rechten Ostium in Studienarm 3. Einen Überblick über die IRK gibt Tabelle 19.

Parameter	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml
Lange Achse	0,91* [0,79;0,96]	0,97* [0,93;0,99]	0,93* [0,84;0,97]	0,93* [0,83;0,97]
Kurze Achse	0,93* [0,84;0,97]	0,94* [0,86;0,97]	0,94* [0,86;0,97]	0,95* [0,88;0,98]
Umfang	0,97* [0,93;0,99]	0,99* [0,98;1,00]	0,97* [0,93;0,99]	0,97* [0,93;0,99]
Fläche	0,98* [0,95;0,99]	0,98* [0,95;0,99]	0,98* [0,95;0,99]	0,97* [0,93;0,99]
Abstand zum linken Ostium	0,87* [0,71;0,94]	0,93* [0,84;0,97]	0,82* [0,61;0,92]	0,88* [0,73;0,95]
Abstand zum rechten Ostium	0,91* [0,79;0,96]	0,85* [0,67;0,94]	0,82* [0,61;0,92]	0,95* [0,88;0,98]

\*=Interreader-Korrelation nach Shrout and Fleiss mit Konfidenzintervall

Tabelle 19: Interreader-Korrelation innerhalb der jeweiligen Studienarme bezogen auf den jeweiligen Messpunkt

### 5.3 Subjektive Bildqualitätsparameter

Als subjektive Bildqualitätsparameter wurde zum einen die subjektive Bildqualität durch zwei Studienärzte unabhängig voneinander an den Gefäßlokalisierungen Aortenwurzel und am aortoiliakalen Übergang im Hinblick auf Noise und Signal anhand einer 5-Punkt-Likert-Skala bewertet. Des Weiteren wurde die Suffizienz der computergesteuerten, automatischen Aortenannulussegmentierung anhand einer 4-Punkt-Likert-Skala subjektiv beurteilt (vgl. Kapitel 4.7).

#### 5.3.1 Subjektive Bildqualität

Hinsichtlich des Bildsignals wurde von beiden Studienärzten im Bereich der Aortenwurzel sowie aortoiliakal minimal der Wert 3 (*akzeptable Attenuation*) vergeben. In jedem Studienarm zeigten sich in beiden betrachteten Gefäßabschnitten durch beide Studienärzte vergebene Werte von 5 (*exzellente Attenuation*). Allerdings wurde in Studienarm 4 (25 ml) häufiger der Wert 3 vergeben. Insgesamt besteht eine größere Heterogenität in diesem Subkollektiv, insbesondere im Bereich der Aortenwurzel (vgl. Abbildung 17).

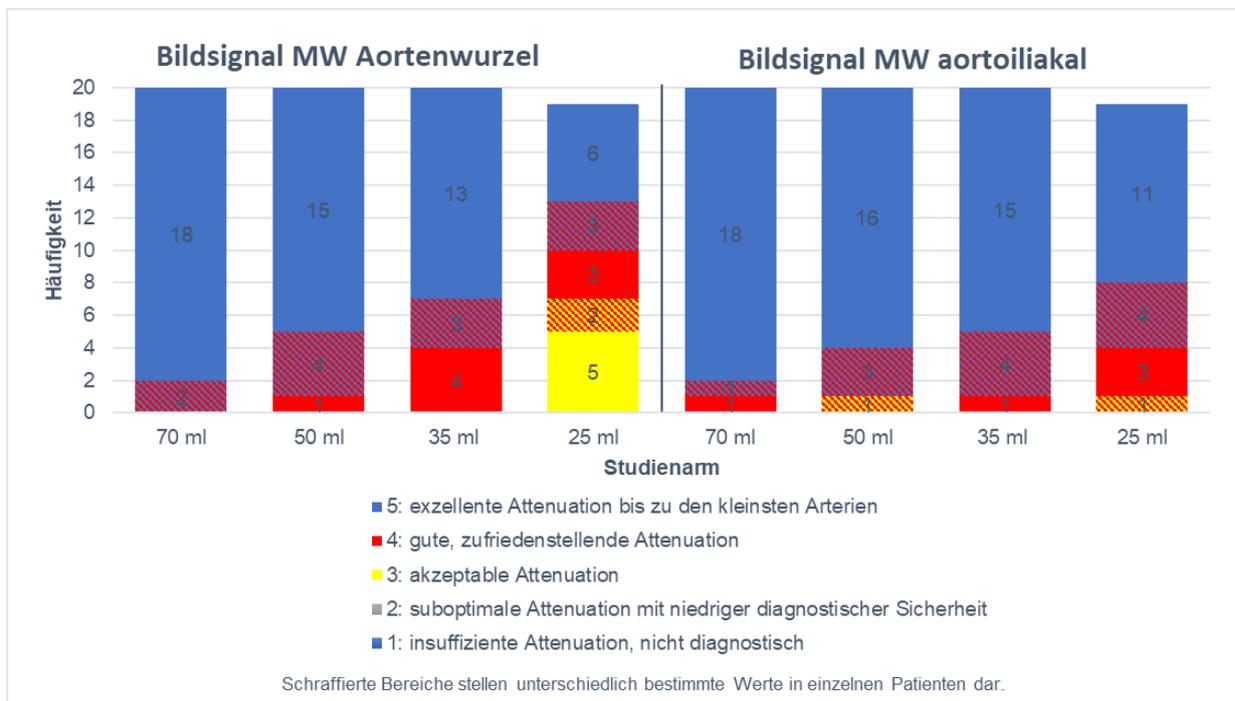


Abbildung 17: Subjektive Beurteilung zweier Studienärzte hinsichtlich des Bildsignals in zwei Gefäßregionen

Die Einschätzung des subjektiven Bildrauschens ergab minimal Werte von 4 (dezent BR mit nur sehr geringen Artefakten). Zudem wurden in jedem Studienarm von beiden Studienärzten Werte von 5 (kein relevantes BR ohne Artefakte) vergeben. Einen Überblick über die Mittelwerte der von beiden Studienärzten vergebenen Werte in den jeweiligen Studienarmen gibt Abbildung 18.

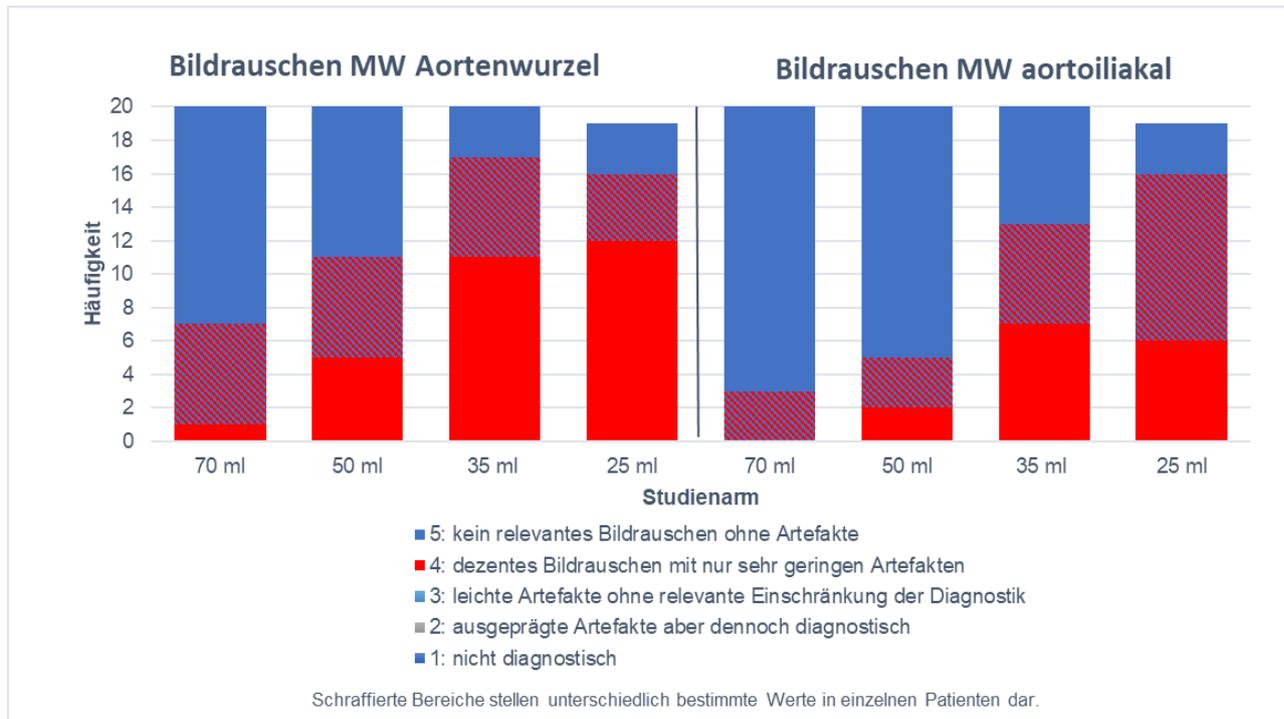


Abbildung 18: Subjektive Beurteilung zweier Studienärzte hinsichtlich des Bildrauschens in zwei Gefäßregionen

Im Vergleich der Gruppen im Hinblick auf das Bildsignal zeigten sich im Chi-Quadrat-Test lediglich im Vergleich der 25-ml-Gruppe mit der 70-ml-Gruppe im Bereich der Aortenwurzel signifikante Unterschiede ( $p = 0,0028$ ). Die übrigen Vergleichspaare unterschieden sich in Bezug auf das Bildsignal nicht signifikant. Unter Betrachtung des BR ergab sich im Chi-Quadrat-Test allerdings lediglich im Vergleich der 50-ml-Gruppe mit der 70-ml-Gruppe kein signifikanter Unterschied im Bereich der Aortenwurzel ( $p = 0,1832$ ) und aortoiliakal ( $p = 0,3456$ ). Signifikante Unterschiede zeigten sich jeweils beim Vergleich der Studienarme 3 (35 ml) und 4 (25 ml) mit Arm 1 (70 ml) (vgl. Tabelle 20).

Parameter	70 ml vs. 50 ml p-Werte	70 ml vs. 35 ml p-Werte	70 ml vs. 25 ml p-Werte
Bildsignal MW Aortenwurzel	0,3792*	0,0818*	0,0028*
Bildsignal MW aortoiliakal	0,3738*	0,3547*	0,1406*
Bildrauschen MW Aortenwurzel	0,1832*	0,0007*	0,0003*
Bildrauschen MW aortoiliakal	0,3456*	0,0023*	< 0,0001*

MW: Mittelwert; \*=Chi-Quadrat-Test

Tabelle 20: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der subjektiven Bildqualität

Abbildung 19 zeigt 3D-Rekonstruktionen des Gefäßbaums exemplarischer Patienten der jeweiligen Studienarme. Es zeigt sich, dass diese unabhängig vom KM-Volumen mit einem objektiv guten Ergebnis in allen Studienarmen möglich ist.

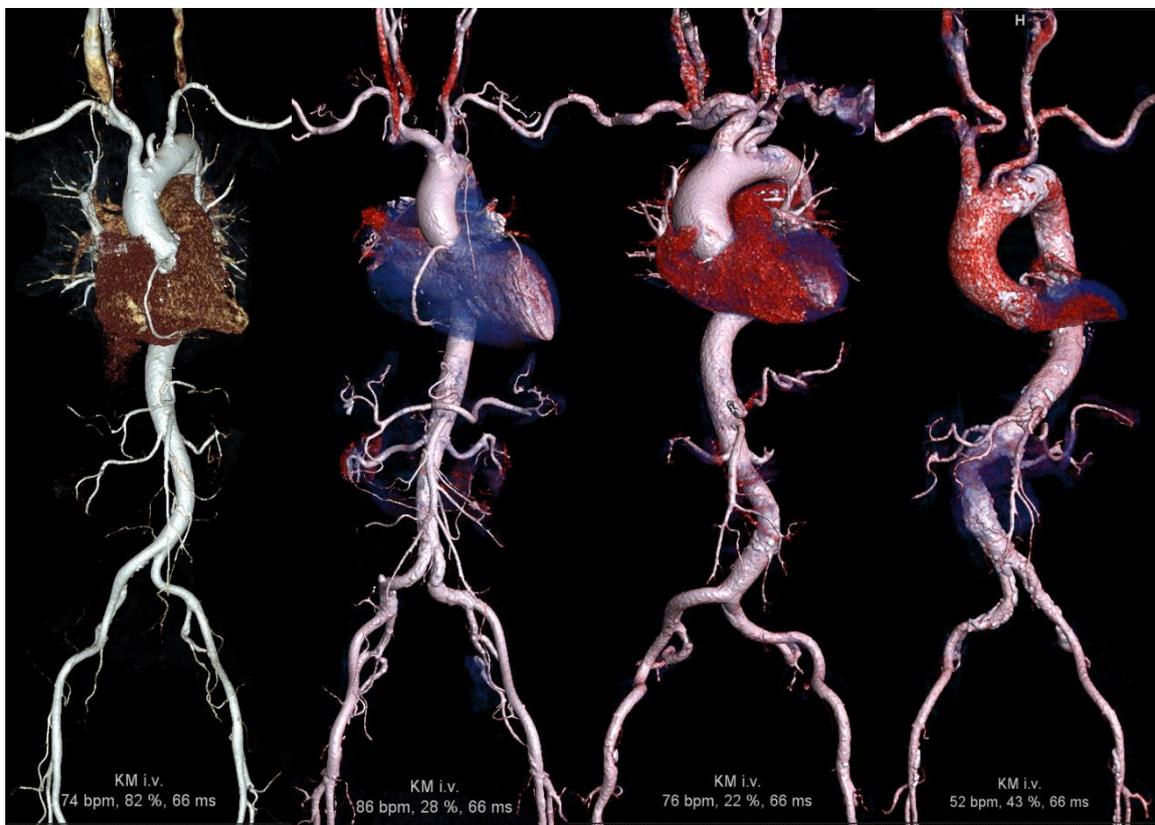


Abbildung 19: 3D-Rekonstruktion jeweils eines Patienten der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts in absteigender KM-Dosis

### 5.3.2 Auswertbarkeit der automatischen Aortenannulussegmentierung

Die automatische, computergesteuerte Aortenannulussegmentierung war im gesamten Studienkollektiv durchführbar. Bei insgesamt 29 Patienten (36,7%) war keine Korrektur und bei 39 Patienten (49,4%) nur eine Korrektur der Annuluskontur notwendig, während bei 11 Patienten (13,9%) höchstens ein Klappenpunkt richtig positioniert war und

zusätzlich die Annuluskontur korrigiert werden musste. Abbildung 20 zeigt eine Häufigkeitsverteilung, mit der Korrekturen der automatischen Segmentierung im jeweiligen Studienarm notwendig waren.

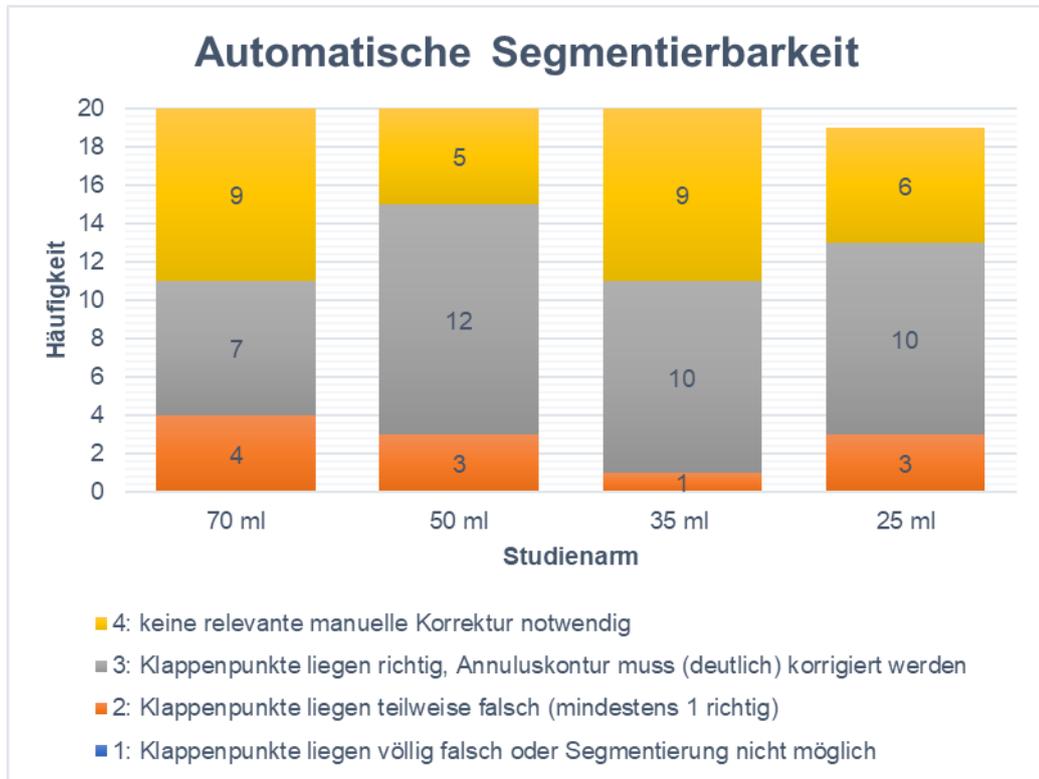


Abbildung 20: Subjektive Beurteilung der automatischen, Computer gesteuerten Aortenannulus-Segmentierung

Eine exemplarische Darstellung der automatischen Aortenannulus-Segmentierung einzelner Patienten zeigt Abbildung 21.

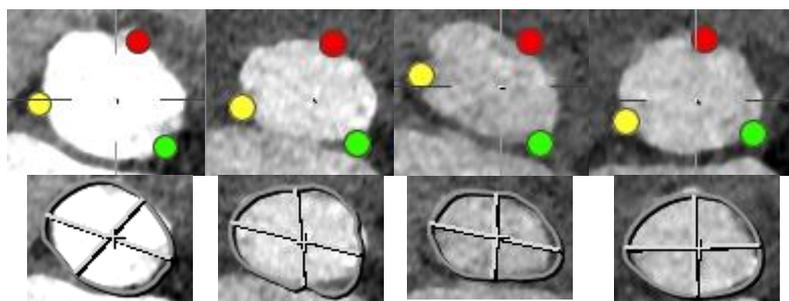


Abbildung 21: Automatische Segmentierung des Aortenannulus jeweils eines Patienten der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts in absteigender KM-Dosis

Vergleicht man die Niedrigdosis-Studienarme mit der Kontrollgruppe, zeigen sich im Chi-Quadrat Test in keinem der Vergleiche signifikante Unterschiede (vgl. Tabelle 21).

Parameter	70 ml vs. 50 ml p-Werte	70 ml vs. 35 ml p-Werte	70 ml vs. 25 ml p-Werte
<b>Automatische Segmentierbarkeit des Aortenannulus</b>	0,1980*	0,3120*	0,5359*

\*Chi-Quadrat-Test

Tabelle 21: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Qualität der automatischen, computergesteuerten Segmentierung des Aortenannulus

## 5.4 Outcome-Parameter

Im folgenden Kapitel wird auf Parameter eingegangen, die nach der eigentlichen CT-Untersuchung, bzw. dem Klappenersatz, beobachtet worden sind. Hierzu gehören Parameter der Nierenfunktion (Serum-Kreatininkonzentration und GFR), das Auftreten einer postinterventionellen Klappeninsuffizienz und relevante unerwünschte Ereignisse nach CT-Angiographie bzw. nach TAVI.

### 5.4.1 Verlauf des Serum-Kreatininwerts und der GFR

Da die Serum-Kreatinin-Konzentration (SKK) und damit die GFR nicht explizit für die Studie bestimmt, sondern den Laboruntersuchungen der klinischen Routine entnommen wurden, lagen letztlich nicht alle zuvor intendierten Messungen vor (vgl. Kapitel 4.2). Zudem kam es teilweise zur Überschneidung des Messzeitpunkts *3 Tage nach der CT-Untersuchung* und den Messzeitpunkten *Tag der TAVI* und *Tag 1 nach TAVI*, da die TAVI häufig schon am Tag nach der CT-Untersuchung durchgeführt wurde. Deshalb bezieht sich die folgende Auswertung auf die Messzeitpunkte *Tag 0 (Tag der CT-Untersuchung)*, *Tag der TAVI* sowie *Tag 1* und *Tag 7 nach der TAVI*. Für die Berechnung der Mittelwerte der jeweiligen Studienarme wurden lediglich die vorliegenden Laborwerte mit einbezogen.

Die SKK lag am Tag 0 im Mittel des Gesamtkollektivs bei  $1,1 \pm 0,2$  mg/dl, während die GFR entsprechend auf  $59,9 \pm 14,1$  ml/min errechnet wurde. Maximal zeigte sich eine SKK im Gesamtkollektiv bei  $1,2 \pm 0,4$  mg/dl an Tag 1 und 7 nach TAVI. Die GFR im Gesamtkollektiv sank im Mittel auf minimal  $56,9 \pm 18,1$  ml/min an Tag 7 nach der TAVI ab. Insgesamt zeigte sich zu keinem der genannten Scanzeitpunkte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Niedrig-Dosis-Studienarme mit dem Kontrollstudienarm. Die Abbildungen 22 und 23 stellen den Verlauf der SKK bzw. der GFR in den jeweiligen Studienarmen und im Mittel des Gesamtkollektivs dar.

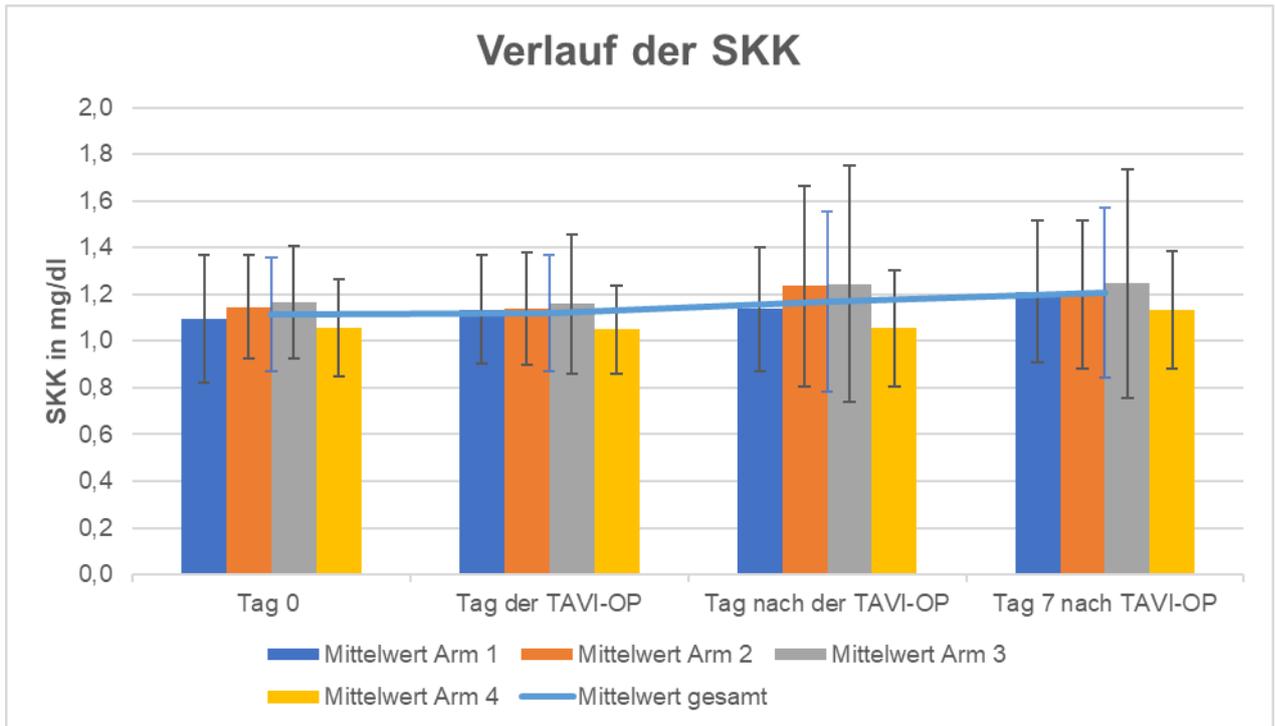


Abbildung 22: Verlauf der Serum-Kreatinin-Konzentration zu vier definierten Messzeitpunkten in den jeweiligen Studienarmen sowie im Gesamtkollektiv

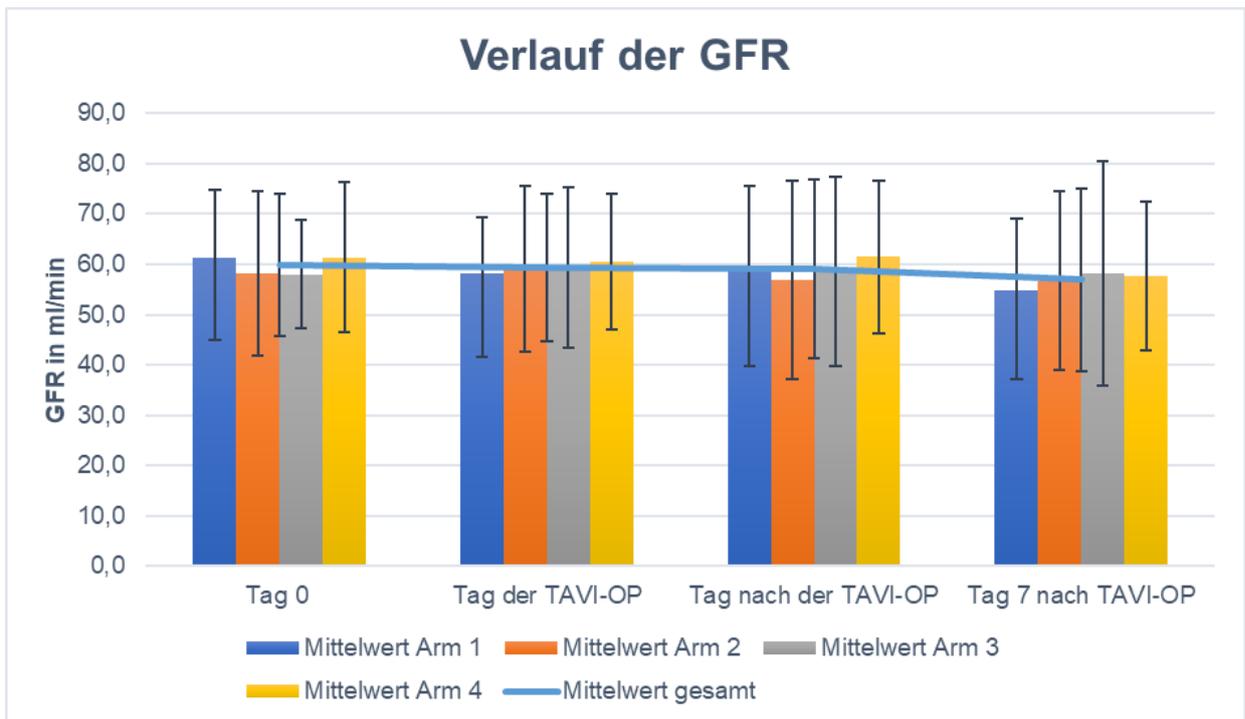


Abbildung 23: Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-Formel zu vier definierten Messzeitpunkten in den jeweiligen Studienarmen sowie im Gesamtkollektiv

Tabelle 22 und 23 geben einen Überblick über die Mittelwerte der SKK bzw. der GFR in den Studienarmen zu einem bestimmten Messzeitpunkt.

Messzeitpunkt	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Gesamtkollektiv
SKK in mg/dl am Tag der CTA	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2
SKK in mg/dl am Tag der TAVI	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2
SKK in mg/dl an Tag 1 nach TAVI	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4
SKK in mg/dl an Tag 7 nach TAVI	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4

Tabelle 22: Durchschnittliche SKK in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv; SKK: Serum Kreatinin-Konzentration

Messzeitpunkt	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Gesamtkollektiv
GFR in ml/min am Tag der CTA	61,3 ± 13,3	58,2 ± 16,3	58,0 ± 10,8	61,4 ± 15,0	59,9 ± 14,1
GFR in ml/min am Tag der TAVI	58,2 ± 11,1	59,1 ± 16,5	59,3 ± 15,9	60,5 ± 13,5	59,3 ± 14,6
GFR in ml/min an Tag 1 nach TAVI	59,5 ± 16,2	56,8 ± 19,7	58,6 ± 18,8	61,4 ± 15,3	59,1 ± 17,7
GFR in ml/min an Tag 7 nach TAVI	54,9 ± 14,1	56,7 ± 17,7	58,3 ± 22,3	57,7 ± 14,8	56,9 ± 18,1

Tabelle 23: Durchschnittliche GFR in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

Eine CIN, definiert als ein Anstieg der SKK um 0,5 mg/dl innerhalb von 7 Tagen (vgl. Kapitel 2.3.2) unter Ausschluss anderer Ursache für einen Anstieg der SKK zeigte sich bei einem Patienten des 35-ml-Arms am Tag 1 nach der TAVI. An Tag 7 nach TAVI entsprach der Wert allerdings wieder dem Ausgangswert.

#### 5.4.2 Postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz

Von den 72 Patienten, bei denen der TAVI-Eingriff durchgeführt wurde, war die Intervention bei 70 Patienten erfolgreich (vgl. auch Kapitel 5.4.5). Insgesamt wurde 29 mal eine Edwards SAPIEN 3, neunmal eine Boston Scientific Lotus und dreimal eine Medtronic CoreValve implantiert. Bei den 70 erfolgreich implantierten Klappen zeigte sich echokardiographisch bei insgesamt 38 Patienten (54,3%) keine und bei 32 Patienten (45,7%) eine mindestens minimale paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz. Bei einem Patienten (1,4%; Studienarm 1) erwies sich diese als nicht graduierbar, bei 30 Patienten (42,9%) minimal und bei einem Patienten (1,4%; Studienarm 2) gering-

bis mittelgradig. Von den 30 Patienten mit minimaler paravalvulärer Insuffizienz waren 8 Patienten in Studienarm 1, 6 in Arm 2, 8 in Arm 3 und 8 in Arm 4 (vgl. Tabelle 24) eingeschlossen. Insgesamt ergab sich somit im gesamten Studienkollektiv in der frühen postoperativen Beobachtung keine höhergradige Klappeninsuffizienz.

Klappeninsuffizienz kategorien	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Gesamtkollektiv
<b>Keine Klappeninsuffizienz</b>	8 (47,1%)	11 (61,1%)	9 (52,9%)	10 (55,6%)	38 (54,3%)
<b>Klappeninsuffizienz, nicht graduierbar</b>	1 (5,9%)	0	0	0	1 (1,4%)
<b>Minimale paravalvuläre Insuffizienz</b>	8 (47,1%)	6 (33,3%)	8 (47,1%)	8 (44,4%)	30 (42,9%)
<b>Geringe bis mittelgradige paravalvuläre Insuffizienz</b>	0	1 (5,6%)	0	0	1 (1,4%)
<b>Anzahl gesamt</b>	17	18	17	18	70

Tabelle 24: Häufigkeiten von Aortenklappeninsuffizienzen und deren Ausprägung in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

Im Chi-Quadrat-Test zeigt sich zudem kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Niedrig-Dosis-Studienarme mit der Kontrollgruppe aus Studienarm 1 im Hinblick auf das Vorkommen einer postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz (vgl. Tabelle 25).

Parameter	70 ml vs. 50 ml p-Werte	70 ml vs. 35 ml p-Werte	70 ml vs. 25 ml p-Werte
<b>Klappeninsuffizienzen</b>	0,4346*	0,5890*	0,5503*

\*Chi-Quadrat-Test

Tabelle 25: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe im Hinblick auf das Auftreten von postinterventionellen Klappeninsuffizienzen

### 5.4.3 Relevante unerwünschte Wirkungen nach CT-Angiographie

Im gesamten Studienkollektiv zeigten sich bei drei Patienten unmittelbar nach der CT-Angiographie unerwünschte Wirkungen. Im Einzelnen kam es bei einem Patienten des Studienarms 1 zu Übelkeit im Sinne einer milden Unverträglichkeitsreaktion sowie bei zwei Patienten, je ein Patient aus Studienarm 1 und 3, zu einem Paravasat. Das Paravasat des Patienten aus Studienarm 3 erforderte bedauerlicherweise eine chirurgische Wundversorgung. Ansonsten war keine Behandlung etwaiger unerwünschter Wirkungen notwendig. Sonstige unerwünschte Wirkungen, insbesondere eine allergische Reaktion, traten im gesamten Studienkollektiv nicht auf.

#### 5.4.4 Abweichungen vom CT-Protokoll

Bei keinem Patienten musste eine Wiederholung des Scans durchgeführt werden, insbesondere auch nicht wegen unzureichender Bildqualität aufgrund des niedrig dosierten Kontrastmittels. Je ein Patient des Studienarms 1 und einer des Studienarms 3 erhielt aufgrund des Paravasats unvorhergesehen eine abweichende, effektive Kontrastmittelmenge von ca. 10 – 20 ml weniger als in dem jeweiligen Protokoll vorgesehen. Da die Bilddaten allerdings auswertbar waren und sich das Kontrastmittelvolumen nur unwesentlich von dem geplanten unterschied, wurden diese Patienten nicht ausgeschlossen und somit für die Studie ausgewertet.

#### 5.4.5 Relevante unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse nach TAVI

Insgesamt wurde im gesamten Studienkollektiv bei 72 Patienten eine TAVI durchgeführt. Bei zwei Patienten dieser Subgruppe (2,78%) ist die Implantation fehlgeschlagen. Hierbei kam es bei einem Patienten (PROM = 15,69%) des Studienarms 2 zu einer Ventrikelruptur während der Prozedur und der Patient verstarb nach prolongierter Reanimation an den Folgen eines kardiogenen Schocks. Bei einem zweiten Patienten (PROM = 6,42%) aus Studienarm 3, bei dem die Implantation nicht erfolgreich war, war eine Passage des Gefäßsystems durch das Klappendevice nicht möglich. Dem lag eine ausgeprägte periphere arterielle Verschlusskrankheit im Bereich der Aortenbifurkation zugrunde, sodass die TAVI nach einer Ballonvalvuloplastie in der A. iliaca externa implantiert wurde. Im weiteren Verlauf verstarb der Patient an den Folgen der hämodynamischen Instabilität.

Bei den Patienten, bei denen der Eingriff (n=72) durchgeführt werden konnte, war bei 25 Patienten (34,7%) ein Intensivaufenthalt notwendig. Die übrigen 47 Patienten (65,3%) wurden nach dem Eingriff auf einer Intermediate-care-Station überwacht, ohne zuvor intensivmedizinisch betreut worden zu sein (vgl. Tabelle 26).

Postinterventionelle Versorgungsart	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Gesamtkollektiv
Intensivstation	8 (47,1%)	10 (52,6%)	3 (16,6%)	4 (22,2%)	25 (34,7%)
Intermediate-care-Station	9 (52,9%)	9 (47,4%)	15 (83,3%)	14 (77,8%)	47 (65,3%)
Anzahl gesamt	17	19	18	18	72 (100%)

Tabelle 26: Häufigkeit der Notwendigkeit einer postinterventionellen Versorgung auf einer Intermediate-care-Station oder einer Intensivstation

Insgesamt erlitten drei Patienten nach TAVI (4,2%) einen zerebralen Insult, wobei ein Patient in den Studienarm 1 und zwei Patienten in den Studienarm 3 eingeschlossen waren.

Relevante Nachblutungen in der Leiste nach TAVI traten bei 3 Patienten (4,2%) auf. Davon waren ein Patient in Studienarm 1 und zwei Patienten in Studienarm 2.

Bei je einem Patienten des Studienarms 3 (35 ml) und 4 (25 ml) wurde eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion dokumentiert. Bei dem Patienten aus Studienarm 3 trat diese im Zuge eines Multiorganversagens auf, welches sich mutmaßlich in Folge der Kombination einer Kontrastmittel-Exposition, einer akuten Hepatitis und eines Schlaganfalls entwickelte. Der Patient aus Studienarm 4 zog sich zusätzlich zur KM-Exposition einen akuten Harnwegsinfekt zu, woraufhin sich die Nierenfunktion verschlechterte.

## 5.5 Röhrenspannung, Strom-Zeit-Produkt und Strahlendosis

Wie bereits in Kapitel 4.5 dargestellt, wurden für die Studienarme 3 – 4 niedrigere Röhrenspannungen von 70 – 90 kV vorgegeben. Die endgültige Wahl der Röhrenspannung und des Strom-Zeit-Produkts erfolgte schließlich automatisch durch die am Scanner implementierte Software CARE Dose4D und CARE kV (jeweils Siemens Healthineers). Einen Überblick über die verwendeten Parameter und des daraus resultierenden Dosis-Längen-Produkts (DLP) gibt Tabelle 27.

Parameter	70 ml	50 ml	35 ml	25 ml	Gesamt-kollektiv
<b>Röhrenspannung [kV]</b>	86,00 ± 5,98	88,50 ± 13,09	77,50 ± 4,44	78,95 ± 5,67	82,78 ± 9,19
<b>Effektives Strom-Zeit-Produkt [mAs]</b>	480,50 ± 54,91	469,25 ± 70,44	558,80 ± 74,74	520,37 ± 83,89	507,06 ± 78,77
<b>Dosis-Längen-Produkt [mGy*cm]</b>	228,64 ± 69,94	249,08 ± 124,97	190,03 ± 79,51	172,59 ± 45,72	210,56 ± 89,12

Tabelle 27: Durchschnittlich verwendete Röhreneinstellungen in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv

### *Röhrenspannung*

Die mittlere Röhrenspannung im gesamten Studienkollektiv lag bei 82,78 ± 9,19 kV. In Studienarm 1 zeigte die Röhrenspannung im Mittel Werte von 86,00 ± 5,98 kV, während

die Mittelwerte in Studienarm 2  $88,50 \pm 13,09$  kV, in Studienarm 3  $77,50 \pm 4,44$  kV und in Studienarm 4  $78,95 \pm 5,67$  kV betragen (vgl. Tabelle 27). Im Vergleich der Niedrigdosis-Studienarme 2-4 mit dem Kontroll-Studienarm 1 im Hinblick auf die verwendete durchschnittliche Röhrenspannung ergaben sich im t-Test im Vergleich der Studienarme 3 mit Studienarm 1 ( $p < 0,0001$ ) bzw. 4 mit 1 ( $p = 0,0006$ ) jeweils signifikante Unterschiede in den Niedrigdosis-Studienarmen im Vergleich zu Studienarm 1. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen Studienarm 2 und Studienarm 1 ( $p = 0,4420$ ) (vgl. Tabelle 28).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
<b>Röhrenspannung [kV]</b>	0,4420*	< 0,0001*	0,0006*

\*t-Test

Tabelle 28: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der verwendeten Röhrenspannung

#### *Effektives Strom-Zeit-Produkt*

Das effektive Strom-Zeit-Produkt zeigte im Gesamtkollektiv Mittelwerte von  $507,06 \pm 78,77$  mAs. In Studienarm 1 lag der Mittelwert bei  $480,50 \pm 54,91$  mAs, in Studienarm 2 bei  $469,25 \pm 70,44$  mAs, in Studienarm 3 bei  $558,80 \pm 74,74$  mAs und in Studienarm 4 bei  $520,37 \pm 83,89$  mAs (vgl. Tabelle 27). Der Vergleich der jeweiligen Mittelwerte der Studienarme 2-4 mit Kontrollarm 1 ergab lediglich im Vergleich von Studienarm 3 mit 1 signifikante Unterschiede ( $p = 0,0005$ ). Studienarm 2 und 4 unterschieden sich jeweils im Hinblick auf das mittlere effektive Strom-Zeit-Produkt nicht signifikant von Studienarm 1 ( $p = 0,5765$  bzw.  $p = 0,0858$ ) (vgl. Tabelle 29).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
<b>Effektives Strom-Zeit-Produkt [mAs]</b>	0,5765*	0,0005*	0,0858*

\*t-Test

Tabelle 29: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des verwendeten effektiven Strom-Zeit-Produkts

#### *Dosis-Längen-Produkt*

Das Dosis-Längen-Produkt zeigte im Mittel des Gesamtkollektivs einen Wert von  $210,56 \pm 89,12$  mGy\*cm. In den einzelnen Studienarmen ergaben sich Mittelwerte von  $228,64 \pm 69,94$  mGy\*cm in Arm 1,  $249,08 \pm 124,97$  mGy\*cm in Arm 2,  $190,03 \pm 79,51$  mGy\*cm in Arm 3 und  $172,59 \pm 45,72$  mGy\*cm in Arm 4 (vgl. Tabelle 27).

Im Vergleich der Studienarme 2-4 mit Studienarm 1 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Arme 2 bzw. 3 mit Studienarm 1 ( $p = 0,5271$  bzw.  $p = 0,1112$ ) und ein signifikanter Unterschied im Vergleich des Studienarms 4 mit Arm 1 ( $p = 0,0056$ ) (vgl. Tabelle 30).

Parameter	70 ml vs 50 ml p-Werte	70 ml vs 35 ml p-Werte	70 ml vs 25 ml p-Werte
Dosis-Längen-Produkt [mGy*cm]	0,5271*	0,1112*	0,0056*

\*t-Test

Tabelle 30: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des Dosis-Längen-Produkts

## 6 Diskussion

### 6.1 Studiendesign

Ähnlich wie in anderen Studien, die ebenfalls die Möglichkeit der KM-Volumen-Reduzierung bei CT-Scans untersuchten, erfolgte der Einschluss der Patienten prospektiv, konsekutiv und nicht randomisiert (58, 131, 133, 134, 136–139); somit entsprach das Studienkonzept einer Dosis-Deeskalationsstudie. Lediglich in der Studie von Talei et al. (2018) wurden 79 Patienten zufällig auf entweder ein 100 ml- oder ein 50 ml-KM-Protokoll aufgeteilt. Allerdings ist die vorliegende Studie aktuell die einzige, die den Vergleich von mehr als zwei Subgruppen mit verschiedenen KM-Volumina im Hinblick auf die CTA vor TAVI untersucht hat. In vergleichbaren Studien wurden lediglich zwei Gruppen mit jeweils unterschiedlichen Scanprotokollen miteinander verglichen (132, 136–139). Die Gruppen wurden zudem teilweise nach ihrem BMI aufgeteilt, wobei den Patienten mit einem höheren BMI das höhere KM-Volumen verabreicht wurde (Kok et al. in 2016: BMI < 28 kg/m<sup>2</sup> → 50 ml KM vs. BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> → 63 ml KM (137); Spagnolo et al. in 2016: BMI < 22 kg/m<sup>2</sup> → 40 ml KM vs. BMI 22 – 29 kg/m<sup>2</sup> → 55 ml KM (138)). Um das Studienprotokoll der vorliegenden Studie annähernd unabhängig vom BMI und damit auf ein heterogenes Patientenkollektiv anwendbar zu machen, wurden die Patienten nicht nach ihrem BMI in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Es kam erst bei einem BMI von > 35 kg/m<sup>2</sup> zum Ausschluss der Patienten. In anderen Studien hingegen wurden Patienten bereits bei einem niedrigeren BMI ausgeschlossen (Talei et al. in 2018 (139) BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, Spagnolo et al. in 2016 (138) BMI > 29 kg/m<sup>2</sup>). Weitere Studien geben kein Ausschlusskriterium hinsichtlich des BMI an (133, 134, 136, 140).

### 6.2 Scanprotokoll

In der vorliegenden Studie lag das niedrigste verabreichte KM-Volumen bei 25 ml. Zudem wurde die Anwendbarkeit von den KM-Volumina 35 und 50 ml untersucht. Lediglich Azzalini et al. haben im Jahr 2014 (132) eine Studie veröffentlicht, in der mit 20 ml KM (Iopamidol 370 mg/ml; 7,4 g) eine geringere KM-Menge als in der vorliegenden Studie (400 mg/ml; 10 g bei 25 ml) verabreicht wurde. Allerdings war die Studie retrospektiv angelegt und schloss in der Niedrigdosis- und der Vergleichsgruppe

nur 8 Patienten ein. Dennoch zeigte auch diese Studie gute Ergebnisse hinsichtlich der Auswertbarkeit und der subjektiven Bildqualität. Ein KM-Volumen, welches unterhalb der Empfehlungen der SCCT 2019 (130) von 50 – 100 ml KM liegt, wurde außerdem von Bittner et al. in 2016 (38 ml) (133), Spagnolo et al. in 2016 (40 ml) (138) und Felmlly et al. in 2017 (40 ml) (136) verwendet. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass das von Felmlly et al. (136) verwendete KM eine Konzentration von 270 mg/ml hatte und somit die effektiv verabreichte Iodmenge bei 10,8 gl lag. Dies kommt der in der vorliegenden Studie verabreichten Iodmenge von 10 gl sehr nahe. Weitere Studien untersuchten die Verwendung eines gesamten KM-Volumens von 50 ml (131, 134, 137, 139, 140).

In der vorliegenden Studie wurde das Bolus-Tracking-Prinzip (BTP) für die Evaluation des richtigen Startzeitpunktes des Scans gewählt, um auf die Gabe eines Test-Bolus zu verzichten und somit KM einzusparen. Dies geschah ebenfalls in Studien von Felmlly et al. im Jahr 2017 (40 ml vs. 60 ml) (136), Annoni et al. im Jahr 2018 (50 ml) (131), von Talei et al. im Jahr 2018 (50 ml vs. 100 ml) (139) und Cavallo et al. im Jahr 2019 (50 ml) (134). Das BTP erfordert allerdings eine vorherige Festlegung des Delays. In der vorliegenden Studie wurde ein Delay von 11 bzw. 10 s für die Studienarme 1-3 und ein Delay von 9 s, der im Verlauf weiter auf 8 s gesenkt wurde, verwendet. Die erneute Verringerung des Delays erfolgte aufgrund der Feststellung, dass in seltenen Fällen ein Gradient ansteigend von den herznahen Gefäßen und zu den Femoralarterien vorlag. Durch die Verringerung des Delays sollte eine Passage des Bolus vor dem eigentlichen Scanbeginn vermieden werden und der KM-Bolus zum Scanzeitpunkt im relevanten Gefäßabschnitt zu finden sein. Zudem ist bei einem niedrigeren KM-Volumen mit einer niedrigeren maximalen Attenuation im Bereich des Triggerpunktes (Aorta descendens) zu rechnen. Da die Trigger-Schwelle allerdings konstant auf 100 HU eingestellt war, ist davon auszugehen, dass die Zeit zwischen KM-Applikation und Erreichen der Schwelle bei einem geringeren KM-Volumen länger dauert. Deshalb ist es ebenfalls sinnvoll, bei niedrigeren KM-Volumina kürzere Delay-Zeiten zu verwenden. Die Erniedrigung des Delays führte zu einer Verringerung des Gradienten. Talei et al. (50 ml KM) (139) verwendeten ein noch niedrigeres Delay von 5-7 s. Allerdings wurde in dieser Studie ein niedrigerer Pitch von 0,915 im Vergleich zu 3,2 in der vorliegenden Studie verwendet. Zudem lag der Schwellenwert für den in der Aorta ascendens positionierten Triggerpunkt bei 120 HU. Der Scan musste deshalb früher gestartet werden, um den Zeitpunkt, an dem sich der Bolus vollständig im relevanten Gefäßabschnitt befindet,

nicht zu verpassen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Verringerung des Delays bei Niedrig-KM-Dosis-Protokollen.

In der vorliegenden Studie wurde der Scan prospektiv EKG-getriggert mit dem Herzzyklus des Patienten synchronisiert. Da der Scan in der im Verhältnis zur Diastole kürzeren Systole bei einem High-Pitch Protokoll mit vermehrten Artefakten einhergeht, wurde diese Art der EKG-Synchronisation gewählt, obwohl aufgrund der pulsatischen Veränderungen des Aortenannulus während des Herzzyklus (154) eine systolische Messung empfohlen wird (130, 155). Um möglichst artefaktfreie Bilddaten vom Aortenannulus zu bekommen, wurde in diesem Zusammenhang von einigen Studien eine retrospektive EKG-Synchronisierung gewählt (131, 134, 136–139). In diesen Studien lag allerdings die effektive Dosis deutlich höher mit einem DLP von  $443 \pm 135$  mGy\*cm (137) bis  $3047,7 \pm 908,6$  mGy\*cm (134) im Vergleich zu  $210,56 \pm 89,12$  mGy\*cm in der vorliegenden Studie. Vergleichbare Werte für das DLP konnten lediglich von Bittner et al. im Jahr 2016 (133) mit  $210 \pm 21$  mGycm und Wuest et al. im Jahr 2014 (140) mit  $241 \pm 27$  mGycm erreicht werden. In diesen beiden Studien wurde ebenfalls ein prospektiv-EKG-getriggertes Scanprotokoll gewählt und dadurch die effektive Dosis und das KM-Volumen auf 38 ml bzw. 50 ml reduziert. Zur Reduktion der Strahlenbelastung hat ebenfalls beigetragen, dass eine niedrige Röhrenspannung insgesamt und vor allem in den Studienarmen 3 und 4 für die vorliegende Studie verwendet wurde. Wie bereits in Kapitel 2.3.3 erwähnt, trägt eine Reduktion der Röhrenspannung zudem zu einer besseren Attenuation durch iodhaltiges KM bei. Dieser Effekt wurde ebenfalls von Kok et al. im Jahr 2016 (137) (70 kV in der Niedrig-Dosis-Gruppe), von Spagnolo et al. im Jahr 2016 (138) (80 kV in der Niedrig-Dosis-Gruppe) und Felmlly et al. im Jahr 2018 (136) (70 kV in der Niedrig-Dosis-Gruppe) genutzt. Eine erweiterte Nutzung dieses Effekts untersuchten Cavallo et al. im Jahr 2019 (134), als sie mithilfe einer Weiterentwicklung der Dual-Energy-CT sogenannte *virtuell monoenergetische Rekonstruktionen* mit einem kV-Setting von 40 keV (k-Kante von Iod bei 33,3 keV) nutzten und diese mit Rekonstruktionen von Bilddaten, welche mit 120 kV angefertigt wurden, verglichen. Allerdings ist die Anwendung dieser Technologie derzeit noch nicht klinischer Standard.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass große Heterogenität in den Scanprotokollen für Niedrig-KM-Dosis-CTAs vor TAVI besteht. Die vorliegende Studie ist derzeit allerdings die einzige, welche drei Gruppen mit sukzessive niedrigeren KM-

Volumina in einem prospektiven, konsekutiven Setting mit einer Kontrollgruppe vergleicht. Das minimale KM-Volumen lag dabei in der vorliegenden Studie bei 25 ml. Durch Verwendung niedriger Röhrenspannungen und einem High-Pitch-Scanprotokoll konnte zudem die Dosis und Scandauer im Vergleich zu den anderen Studien sehr niedrig gehalten werden. Zu bedenken ist, dass die Messung des Aortenannulus methodenbedingt nicht wie empfohlen in der Systole erfolgte. Diesbezüglich könnte ein zweiphasiges Scanprotokoll mit einem niedrigeren Pitch im Bereich des Herzens in retrospektiver EKG-Synchronisation und einem direkt darauffolgenden, nicht EKG-synchronisierten Scan des Zugangsweges mit einem hohen Pitch während desselben KM-Bolus einen Kompromiss darstellen. Hierbei sollten ebenfalls ein Bolus-Tracking-Prinzip und eine niedrige Röhrenspannung angewendet werden.

### 6.3 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war definiert als eine Nichtunterlegenheit des SNR in den Niedrig-Dosis-Studienarmen im Vergleich mit dem Kontrollstudienarm 1 (vgl. Kapitel 4.6). Dieser wurde weder unter Betrachtung des gesamten Mittelwerts für die Gruppe noch in den kardialen, aortalen bzw. iliofemoralen Clustern erreicht. Allerdings war in jedem Studienarm uneingeschränkt eine adäquate Messung des Aortenannulus sowie eine Evaluierung des potenziellen TAVI-Zugangswegs möglich. Für eine ebenso genaue Messung auch im Niedrig-Dosis-Studienarm 4 wie in Studienarm 1 spricht unter anderem, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Armen hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer paravalvulären Insuffizienz bzw. deren Schweregrad gab. Zudem zeigte sich bzgl. der manuellen Vermessung der Annulusparameter eine gleich starke Interreader-Korrelation zwischen den Studienarmen, woraus man schließen kann, dass die Beurteilbarkeit auch in Arm 4 in jedem Fall ausreichend war. Studien von Schmidkonz et al. (2014) (156) und Le Couteux et al. (2018) (157) kamen in diesem Zusammenhang zu ähnlichen Ergebnissen, wobei Le Couteux et al. lediglich für unerfahrene Untersucher eine geringgradig bessere Reproduzierbarkeit bei besserer Bildqualität gegeben war.

Zusammenfassend lässt sich bzgl. des primären Endpunkts festhalten, dass in der vorliegenden Studie keine Nichtunterlegenheit hinsichtlich des objektiven Bildqualitätsparameters SNR gezeigt werden konnte. Dies ist allerdings aufgrund der

dennoch guten und sicheren Auswertbarkeit der Bilddaten in jedem der Studienarme im klinischen Kontext eher von untergeordneter Bedeutung.

## 6.4 Sekundäre Endpunkte

### *Attenuation über einen Wert von 150 HU*

Der oben genannte Endpunkt wurde für die Gesamtmittelwerte und geclustert nach kardial, aortal und iliofemoral bei jedem Patienten und in jedem der vier Studienarme erreicht. Wie bereits in Kapitel 5.2.1 dargestellt, kam es bei einzelnen Patienten in vereinzelt Gefäßabschnitten (sechsmal in Studienarm 4 und einmal in Studienarm 3) zu Unterschreitungen einer Attenuation von 150 HU. Allerdings war dies stets in Gefäßabschnitten der Fall, die für die eigentliche Fragestellung der CT-Angiographie in diesem Kontext von untergeordneter Bedeutung sind. Wichtig für die Beurteilung der Klappenebene ist in erster Linie der sinotubuläre Übergang<sup>15</sup>, in dem bei jedem Patienten Werte > 150 HU (minimal 173 HU, Studienarm 4) erreicht wurden. Ebenso in den nachgeschalteten Gefäßabschnitten, die sich in Richtung des Blutflusses bis zu den Femoralarterien anschließen, wurde dieser sekundäre Endpunkt erreicht. Die weiteren Gefäßlokalisationen wie der linke Vorhof, der linke Ventrikel und die Pulmonalarterien wurden lediglich als Kontrolle der Verteilung des KM zum Scanzeitpunkt in die Messungen mit aufgenommen. Dass es somit in diesen Gefäßabschnitten im Niedrigdosis-Studienarm 4 zu Unterschreitungen von 150 HU kam, ist für die klinische Fragestellung nachrangig. Es spricht eher dafür, dass das Scanprotokoll so gewählt war, dass sich der Kontrastmittel-Bolus bei den Patienten des Studienarms 4 exakt im relevanten Gefäßabschnitt befunden hat.

### *SNR von >10*

Wie bereits in Kapitel 5.2.3 erwähnt, wurde dieser sekundäre Endpunkt im Gesamtmittelwert sowie in den geclusterten Mittelwerten kardial, aortal und iliofemoral in jedem Studienarm erreicht. Unterschreitungen vom Wert 10 zeigten sich für das SNR in den Gruppenmittelwerten im Bereich der Pulmonalarterien aller Gruppen, im Bereich des linken Vorhofs der Studienarme 3 und 4 sowie im Bereich des linken Ventrikels des Studienarms 4. Diese Gefäßabschnitte sind allerdings analog zur obigen Erläuterung

---

<sup>15</sup> bzw. die Annulusebene selbst, bei der sich wegen der häufig im Bereich der Klappentaschen vorhandenen Verkalkungen jedoch nicht die Messung der Attenuation mittels ROI anbietet.

zur Attenuation für die klinische Fragestellung von geringer Bedeutung. Somit zeigen die Mittelwerte der relevanten Gefäßabschnitte durchweg Werte über 10. Allerdings ergaben sich innerhalb der Gruppen in einzelnen Messungen in den relevanten Gefäßabschnitten Werte, die < 10 waren. Im Einzelnen war dies in Studienarm 1 bei 0%, in Arm 2 bei 1,18%, in Arm 3 bei 6,18%, in Arm 4 bei 10,88% der Einzelmessungen der Fall. Zudem unterschritt der Mittelwert in Studienarm 4 bei einem Patienten insgesamt sowie analog kardial, aortal und iliofemoral und bei drei weiteren Patienten kardial den Wert 10. Wie bereits in Kapitel 6.3 erläutert, ist ein hohes SNR keine direkte Bedingung für die Auswertbarkeit der Bilder im klinischen Kontext. Dies zeigt, dass gerade bei einem solch niedrigen KM-Volumen auch in dem relevanten Untersuchungsabschnitt zwar noch diagnostische Kontrastierungen gegeben sind, diese aber eine deutlich größere Heterogenität innerhalb der Gruppe zeigen. Zu begründen ist dies damit, dass der niedrigvolumige KM-Bolus eine größere Störanfälligkeit auf individuelle, patientenabhängige Unterschiede im KM-Verteilungsverhalten zeigt (vgl. Kapitel 2.3.2). Diese machen es schließlich schwerer, den Scan genau zu dem Zeitpunkt durchzuführen, wenn sich der KM-Bolus im relevanten Gefäßabschnitt befindet.

Es kann zusammenfassend herausgestellt werden, dass in der vorliegenden Studie die sekundären Endpunkte im Hinblick auf die Mittelwerte erreicht werden konnten. Es zeigen sich allerdings gerade im Hinblick auf das SNR gerade in den Niedrigdosis-Studienarmen einzelne Unterschreitungen von 10. Dies hatte zwar keinen Einfluss auf die Auswertbarkeit der Untersuchung, deutet aber darauf hin, dass gerade im Studienarm 4 eine größere Abhängigkeit von patientenindividuellen Faktoren gegeben ist, welche eine standardmäßige Verwendung dieser geringen Dosis nur eingeschränkt möglich machen könnte.

## 6.5 Objektive Bildqualitätsparameter

Dass es mit abnehmendem KM-Volumen zu einem Absinken der Attenuation und damit auch des SNRs kommt, ist analog zu Kapitel 2.3.2 damit zu begründen, dass es hierdurch nach  $IE = C_I \times \frac{V_{KM}}{T}$  zu einem Absinken der Iod-Einbringungsrate kommt. Diese ist proportional zur arteriellen Kontrastierung, was hiermit das Absinken von Attenuation und SNR erklärt (85). Die signifikanten Unterschiede, die sich zwischen den Niedrigdosis-Gruppen und dem Kontrollstudienarm ergaben, sind somit nicht

unvorhergesehen. Allerdings ist, wie bereits in Kapitel 6.3 erläutert, nicht allein die objektive Bildqualität für die klinische Auswertung entscheidend.

Das Bildrauschen zeigte sich im Vergleich der Studienarme leicht niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren, bis auf im Vergleich des Studienarms 4 mit Arm 1, nicht signifikant.

Die Mittelwerte des CNR zeigten – ausgenommen der Vergleich der 50 ml mit der 70 ml Gruppe im iliofemorale Cluster – durchweg signifikante Unterschiede im Vergleich der Niedrig-Dosis-Studienarme mit dem Kontrollarm. Dies ist mathematisch zu begründen, da sich das CNR durch  $CNR = \frac{Att_x - \overline{Att_{Mp}}}{SD_x}$  berechnet. Verringert sich somit die Attenuation an der Gefäßlokalisierung X ( $Att_x$ ) und bleibt die Referenz-Attenuation im Musculus psoas ( $\overline{Att_{Mp}}$ ) gleich, so verringert sich das CNR bei weniger geringem (s.o.) Bildrauschen ( $SD_x$ ). Da Bildrauschen zeigte sich in diesem Zusammenhang im Vergleich der Studienarme nur leicht niedriger als in der Kontrollgruppe und die Unterschiede waren bis auf im Vergleich des Studienarms 4 mit 1 nicht signifikant.

Ein externer Vergleich der vorliegenden Studie mit anderen, ähnlich angelegten Studien hinsichtlich der objektiven Bildqualitätsparameter ist nur eingeschränkt möglich, da sich die Studiendesigns teilweise stark unterscheiden (vgl. Kapitel 6.2). Felmlý et al. (2017) (136) verwendeten allerdings den gleichen Scanner, eine ebenfalls niedrige Röhrenspannung, ein ähnliches High-Pitch-Scanprotokoll und ähnliche Gefäßlokalisationen sowie Clusterungen bei einem KM-Volumen von 40 ml in der Niedrig-Dosis-Gruppe. Hinsichtlich des SNR zeigten sich im Vergleich der vorliegenden Studie mit der Studie von Felmlý et al. jeweils in den Niedrig-Dosis-Gruppen (25 ml vs. 40 ml) mit Werten von  $13,5 \pm 4,2$  vs.  $12,2 \pm 4,5$  kardial,  $15,9 \pm 4,7$  vs.  $16,2 \pm 5,9$  aortal sowie  $16,7 \pm 3,5$  vs.  $14,8 \pm 7,3$  iliofemorale ähnliche Werte. In der Studie von Felmlý et al. wurde ein niedriger konzentriertes KM mit einer Konzentration von 270 mg/ml verwendet, weshalb insgesamt die Iod-Konzentration mit 10,8 g/l sowie die Iod-Einbringungsrate mit 0,675 g/s ähnlich der vorliegenden Studie waren (10 g/l bei 0,8 g/s). Bittner et al. (2016) (133) nutzten in ihrer Studie ebenfalls den gleichen Scanner mit einem High-Pitch Scanprotokoll bei einem KM-Volumen von 38 ml 350er KM (Dosis: 13,3 g/l; IE: 1,4 g/s) unter Nutzung eines Test-Bolus-Prinzips mit einer Röhrenspannung von 100 kV. Hier ergaben sich für die Attenuation Werte von  $285 \pm 60$  HU im Bereich des sinotubulären Übergangs (vorliegende Studie 25-ml-Arm:  $268,5 \pm 89,4$  HU) und von

289 ± 74 HU im Bereich der Aortenbifurkation (vorliegende Studie 25-ml-Arm: 359,8 ± 92,3 HU). Die ähnlichen Werte trotz niedrigerem verabreichten KM-Volumen in der vorliegenden Studie könnten mit der niedrigeren Röhrenspannung zu begründen sein, die zu einer höheren Attenuation führt (vgl. Kapitel 2.3.3). Im Vergleich der vorliegenden Studie mit der Studie von Azzalini et al. (2014), welche ein KM-Volumen von 20 ml eines 370er KMs verabreichten und ebenfalls ein High-Pitch-Scanprotokoll verwendeten, zeigten sich für das SNR Werte von 14,0 ± 6,2 im Bereich der A. ascendens und 8,9 ± 5,2 im Bereich der linken A. femoralis communis. In der vorliegenden Studie wurden in der 25-ml-Gruppe an den genannten Gefäßlokalisationen Werte von 16,8 ± 5,2 bzw. 15,6 ± 5,6 und damit leicht höhere Werte für das SNR erreicht. Allerdings ist hier darauf hinzuweisen, dass bei Azzalini et al. ein Test-Bolus-Prinzip verwendet wurde. Damit lag das KM-Volumen, welches allein für den Scan verabreicht wurde, bei 15 ml und damit weitere 10 ml unter dem in der vorliegenden Studie applizierten.

Wie bereits in Kapitel 5.2.5 erwähnt, zeigte sich eine gute Interreader-Korrelation hinsichtlich der Aortenannulusmessungen in allen Gruppen, insbesondere der 25-ml-Gruppe. Eine Vermessung des Aortenannulus war bei jedem eingeschlossenen Patienten möglich. Dies unterstreicht erneut die Aussage aus Kapitel 6.3, dass die objektive Bildqualität nicht zwingend in Korrelation zur Auswertbarkeit der Bilddaten steht. Auch wenn die Kontrastierung in den Niedrigdosisgruppen signifikant niedriger war, reichte sie trotzdem aus, um eine suffiziente Messung der Parameter durchzuführen. Ähnlich gute IRK wurden auch von Bittner et al. in 2016 (38 ml KM) (133) und Annoni et al. in 2018 (50 ml) (131) erreicht.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass entsprechend der vorherigen Vermutung ein niedrigeres KM-Volumen zu einer niedrigeren Attenuation führt. Dies deckt sich mit vergleichbaren Studien, welche teilweise ähnliche Ergebnisse für einzelne Parameter der objektiven Bildqualität zeigen.

## 6.6 Subjektive Bildqualitätsparameter

Obwohl es hinsichtlich der subjektiven Bildqualität besonders für das Bildrauschen Unterschiede im Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe gab, ist entscheidend, dass in jedem Gefäßabschnitt in jedem Studienarm durch beide Studienärzte die Bildqualität als diagnostisch eingestuft wurde. Dies deckt sich mit ähnlichen Studiendesigns, welche ebenfalls eine durchweg diagnostische subjektive

Bildqualität auch bei niedrigeren KM-Volumina feststellten (132, 133, 136, 138). Zu ergänzen ist, dass bei Bittner et al. (2016) (133) bei drei Patienten das Gefäßsystem aufgrund der Bildqualität nicht beurteilbar war.

Die automatische, computergesteuerte Aortenannulus-Segmentierung war bei jedem der 79 Patienten durchführbar und es zeigten sich im Vergleich der Studienarme keine Unterschiede hinsichtlich des manuellen Korrekturbedarfs. Dies impliziert, dass die Kontrastierung des Gefäßsystems auch bei niedrigeren Kontrastmittelvolumina ausreichend ist, um der Software die notwendigen Informationen zur Berechnung und Vermessung des Aortenannulus zur Verfügung zu stellen. Diese Feststellung deckt sich mit einer Studie von Dankerl et al. (2017) (158), welche auch bei einem KM-Volumen von 30 ml eine gute Korrelation der computergesteuerten Messung mit der manuellen Messung des Aortenannulus feststellten.

Somit zeigt sich, dass in dieser Studie auch geringe KM-Volumina zu einer diagnostischen Bildqualität führten, durch die ebenfalls eine computergesteuerte Aortenannulusmessung möglich war.

## 6.7 Outcome-Parameter

### *Retentionsparameter (Nieren)*

Die Nierenparameter SKK und GFR wurden zwar in die Studie mit aufgenommen, jedoch nur dann, wenn sie im Rahmen der klinischen Routineversorgung bestimmt worden waren. Wie in Kapitel 5.4.1 bereits erwähnt, waren Messungen mancher Patienten nicht vorhanden oder es kam zu Überschneidungen der zuvor theoretisch festgelegten Messzeitpunkte. Bei 62 von 72 Patienten erfolgte die TAVI innerhalb der nächsten drei Tage nach der CTA. Deshalb lässt sich nur eingeschränkt beurteilen, ob eine eventuell aufgetretene Erhöhung der SKK oder Verringerungen der GFR auf die Kontrastmittelgabe im Zuge der CTA oder die im Zuge der TAVI zurückzuführen sind. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei dem TAVI-Eingriff selbst in der Regel deutlich höhere KM-Volumina (122 ml (159) bis 196 ml (160)) als in der vorliegenden Studie verwendet werden und zudem eine arterielle KM-Applikation nephrotoxischer ist als eine intravenöse (161). Die Ergebnisse bilden somit eher orientierend den Verlauf der beiden Parameter nach CTA bzw. TAVI ab und lassen keine sichere Aussage zur Auswirkung des KM auf die Nierenfunktion zu. Vor diesem Hintergrund zeigte sich eine

CIN (Definition vgl. Kapitel 0) bei einem Patienten nach TAVI. Bei zwei weiteren wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion zwar vermerkt, allerdings nicht primär auf die KM-Gabe zurückgeführt. Außerdem ist trotz eingeschränkter Beurteilbarkeit der Nierenparameter zu bemerken, dass sich zwischen den Niedrig-Dosis-Studienarmen und dem Kontrollarm zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich der SKK und der GFR gezeigt haben.

#### *Postinterventionelle Klappeninsuffizienz und Komplikationen nach TAVI*

In dieser Studie kam es unter den 70 Patienten, bei denen eine TAVI erfolgreich durchgeführt wurde, bei 30 Patienten (42,9%) zu einer minimalen und bei einem Patienten (1,4%) zu einer gering- bis mittelgradigen pAI an der neu implantierten Aortenklappe. Bei einem Patienten zeigte sich die pAI als nicht graduierbar. Unter Betrachtung des jeweils implantierten Prothesenmodells zeigte sich bei den mit einer Edwards SAPIEN 3 Klappe versorgten Patienten (n=58) eine geringe pAI bei 28 Patienten (48,3%) eine geringe und bei einem Patienten eine gering- bis mittelgradige pAI (1,7%). In der PARTNER 3 Studie, deren Datenerhebung 2016/2017 erfolgte, zeigte sich bei 0,8% der TAVI-Patienten nach 30 Tagen eine mindestens moderate pAI (58). Da in der vorliegenden Studie lediglich eine gering- bis mittelgradige pAI vorlag, ist die Rate vergleichbar. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Studie die Echokardiographie vor Entlassung und nicht nach 30 Tagen durchgeführt wurde. Bei den mit einer Lotus-Klappe (Boston Scientific) versorgten Patienten (n=9) zeigte sich bei zwei Patienten (22,2%) eine geringgradige und bei einem (11,1%) eine nicht graduierbare pAI. Bei letztgenanntem Fall ist unklar, warum die pAI nicht graduierbar war. Eine großangelegte, randomisierte Studie von Asch et al. (2018) (162) wies bei Entlassung eine geringgradige bzw. minimale pAI bei 21,2% der Patienten nach, was sich annähernd mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt. In ebendieser Studie wurde auch das Auftreten einer pAI für die in der vorliegenden Studie verwendete CoreValve (Medtronic) untersucht und Inzidenzraten von 67,7% für eine geringgradige bzw. minimale pAI angegeben. Dies deckt sich nicht mit der vorliegenden Studie, in der bei keinem der Patienten, bei dem diese Klappe implantiert wurde, eine pAI nachgewiesen wurde. In einer 2021 veröffentlichten Metaanalyse von Bhushan et. al (163) wurde die Inzidenz einer pAI generell mit 7 – 40% und die einer mindestens moderaten mit 10 – 25% angegeben. In der vorliegenden Studie zeigen sich somit insgesamt eher niedrigere Raten hinsichtlich des Auftretens einer moderaten pAI.

Dass es in der vorliegenden Studie zwischen den Studienarmen 2-4 und dem Studienarm 1 keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Häufigkeit einer paravalvulären Klappeninsuffizienz gegeben hat, unterstützt die Aussage, dass eine Vermessung des Aortenannulus in jedem Studienarm mit ähnlicher Präzision möglich war und anhand der Messungen die richtige Klappengröße ausgewählt wurde.

#### *Abweichungen vom CT-Protokoll*

Da jeder der angefertigten Datensätze diagnostisch war, musste kein Scan wiederholt werden. Die beiden Abweichungen vom CT-Protokoll zeigten sich bei einem Patienten des Studienarms 1 und bei einem des Studienarms 3, bei denen ein Paravasat zu einem leicht geringeren, intravasal verabreichten KM-Volumen (ca. 10 ml weniger) im Vergleich zum geplanten KM-Volumen führte. Da der Protokoll-Unterschied jedoch klein war, wurde keiner der beiden Patienten nicht aus der Studie ausgeschlossen. Bei der weiteren Auswertung fiel auch kein relevanter Unterschied der objektiven und subjektiven Qualitätsparameter dieses Datensatzes zu den restlichen Datensätzen von Arm 1 bzw. 3 auf.

#### *Relevante unerwünschte Wirkungen oder Ereignisse nach TAVI*

Eine Metaanalyse von Winter et al., veröffentlicht im Jahr 2020 (164), in der randomisierte Studien und Beobachtungsstudien aus den Jahren 2000 bis 2017 analysiert wurden, untersuchte das Outcome nach einer TAVI und setzte dieses in Bezug zur Verwendung der ersten bzw. zweiten Generation von TAVI-Prothesenmodellen verschiedener Hersteller. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Prothesenmodelle sind sowohl der ersten (Medtronic CoreValve) als auch der zweiten Generation (Edwards SAPIEN 3, Boston Scientific Lotus) zuzuordnen (165).

Es zeigt sich in der o.g. Studie von Winter et al. eine Mortalitätsrate von  $5.41 \pm 4.35\%$  in der ersten und von  $1.47 \pm 1.73\%$  in der zweiten Klappengeneration, was sich mit einer Mortalitätsrate in der vorliegenden Studie von 2,78% deckt.

Die Inzidenz klinisch manifester Schlaganfälle war in der vorliegenden Studie bei 4,2% nach TAVI. Verglichen mit den Ergebnissen der oben genannten Studie, in der die Inzidenz bei der ersten Klappengeneration bei  $2.73 \pm 2.49\%$  und bei der zweiten bei

2.09 ± 2.93% lag, befand sich die Inzidenz in der vorliegenden Studie im Bereich der Standardabweichung und ist damit ebenfalls glaubhaft.

Drei Patienten erlitten nach der TAVI-Prozedur eine relevante Blutung (4,12%). Dies liegt ebenfalls innerhalb der Standardabweichung der oben genannten Studie, in der die Inzidenz einer relevanten Blutung bei 9.27 ± 6.12% (1. Klappengeneration) bzw. 7.48 ± 6.62% (2. Klappengeneration) lag.

## 6.8 Weiterer Forschungsbedarf und Limitationen

An der hier vorgelegten Studie ist hervorzuheben, dass es sich um ein prospektives Setting handelt und das Patientengut der klinischen Routine entspricht. Somit sind die Ergebnisse in hohem Maße auch auf andere Fragestellungen anzuwenden. Zudem wurden die Studienarme mit annähernd gleichen Scanprotokollen mit einer Kontrollgruppe verglichen. Allerdings wurden die Patienten den Studienarmen nicht randomisiert zugeteilt. Das Design wurde bewusst so gewählt, um eine Dosis-Deeskalation bzgl. der KM-Menge durchführen zu können. Wäre die Bildqualität mit dem niedrigsten KM Volumen (25 ml) nicht suffizient gewesen, so wäre bei einem randomisierten Design ein vorzeitiger Abbruch der Studie nötig, ohne zuvor Daten der anderen Niedrig-Dosis-Protokolle (50 und 35 ml) gewinnen zu können. Zukünftige Studien dazu könnten ein randomisiertes Design erwägen. In Studienarm 4 trat ein Fehler bei der Langzeitarchivierung der erforderlichen Daten auf, so dass hier nur 19 Patienten ausgewertet werden konnten. Deren Daten stellten sich jedoch statistisch uniform dar, weshalb davon auszugehen ist, dass dies die Aussagekraft der Studie nicht ausschlaggebend mindert.

In Zukunft könnte zudem interessant sein, inwiefern man ein Scanprotokoll den jeweiligen Patienten-abhängigen Faktoren anpassen kann, welche die Verteilung des KM im Körper beeinflussen. Gerade bei niedrigen KM-Volumina war in der Studie ersichtlich, dass die Kontrastierung der relevanten Gefäßabschnitte interindividuell unterschiedlich ist. Ein Fortschritt wäre, wenn man die einzelnen Stellgrößen eines Scanprotokolls wie beispielsweise minimal notwendiges KM-Volumen und den optimalen Scanzeitpunkt aus Patientenstammdaten wie LVEF, Herzfrequenz, BMI, Größe und weiteren möglicherweise beeinflussenden Parametern berechnen könnte. Noch in der Entwicklung ist ebenfalls die Nutzung der Dual-Energy-CT, welche eine verstärkte Kontrastierung bei niedrigem KM-Volumen ermöglichen könnte (135). Zudem

ist auch der Einsatz der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ohne die Anwendung eines Kontrastmittels zur Evaluation des Aortenbogens möglich (155, 166, 167).

## 7 Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose stellt die häufigste Herzklappenerkrankung dar und zeigt gerade in älteren Patientenkollektiven eine hohe Prävalenz. Wird die Erkrankung symptomatisch, ist der Krankheitsverlauf in der Regel foudroyant und endet unbehandelt häufig innerhalb weniger Jahre tödlich. Ein Aortenklappenersatz stellt in diesem Zusammenhang derzeit die einzige Therapiemöglichkeit dar, welche die Prognose signifikant verbessert. Mit dem Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI) wurde in den letzten zwei Jahrzehnten ein Verfahren klinisch etabliert, das eine Alternative zum offenen operativen Klappenersatz darstellt. Dies spielt besonders bei aufgrund der Vorerkrankungen als nicht operabel geltenden Patienten eine Rolle, für die die TAVI derzeit die einzige Therapieoption ist. Auch bei weniger vorerkrankten Patienten ist die Nichtunterlegenheit der TAVI mittlerweile in groß angelegten Studien bestätigt. Zur Evaluation des häufig transfemorale Zugangsweges sowie zur Abmessung der Klappenebene hat sich heute die kontrastmittelgestützte CT-Angiographie durchgesetzt. Allerdings ist die Gabe von iodhaltigem Röntgenkontrastmittel gerade bei den häufig multimorbiden TAVI-Patienten mit dem Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie (CIN) behaftet. In diesem Zusammenhang ist die Verringerung der Kontrastmittelmenge eine Möglichkeit der Risikoreduktion. Dies ist in der Computertomographie aufgrund technischer Neuerungen wie u.a. Niedrig-kV-Protokollen, High-Pitch-scans und iterativer Rekonstruktion heute umsetzbar.

Das Ziel der vorgelegten Studie war es, in einem Dosis-Deeskalationsverfahren bzgl. der Menge des verabreichten iodhaltigen Kontrastmittels prospektiv folgende Frage zu evaluieren: Kann durch die neu zur Verfügung stehende Scannertechnologie eine deutliche Reduktion der Kontrastmittelmenge erreicht werden, ohne die subjektive oder objektive Bildqualität in relevantem Ausmaß zu beeinträchtigen?

Dafür wurden max. 80 Patienten<sup>16</sup> sequenziell in vier Studienarme aufgeteilt, bei denen jeweils ein von Arm 1 zu Arm 4 schrittweise reduziertes KM-Volumen (70, 50, 35, 25 ml Iomeprol 400 mg/ml @ 4 ml/s) verabreicht wurde.

Auf jede KM-Gabe folgte die Gabe von 50 ml isotonischer Kochsalzlösung (Aq). In den Studienarmen 3 und 4 wurde jeweils ein 50:50 Gemisch aus KM und Aq verwendet. Studienarm 1 diente als Kontrollgruppe.

Es wurde ein monophasisches High-Pitch-Scanprotokoll mit prospektiv EKG-getriggertem Scanbeginn gewählt. Der Delay betrug in den Studienarmen 1-4 11, 10, 11 bzw. 8-9 Sekunden. Als CT-Scanner diente ein Dual-Source-CT der dritten Generation (Somatom Force; Siemens Healthineers).

Die Röhrenspannung wurde im Sinne eines niedrig-kV-Protokolls in den Studienarmen 3 und 4 auf einen Maximalwert von 70 – 90 kV begrenzt. Die endgültige Wahl der Röhrenspannung und des Röhrenstroms erfolgte automatisch von der Software CARE-kV bzw. CARE-Dose-4D. Die Bestimmung der subjektiven und objektiven Bildqualität wurde in der gesamten Studie hinsichtlich des Kontrastmittelprotokolls verblindet durchgeführt. Bezüglich der objektiven Bildqualitätsparameter wurden an insgesamt 20 Gefäßlokalisationen Attenuation und Bildrauschen gemessen. Daraus wurden zudem das SNR und das CNR errechnet. Des Weiteren wurde die Aortenklappenebene durch zwei Studienärzte unabhängig voneinander vermessen und die Interreader-Korrelation bestimmt. Die subjektive Bildqualität an zwei Gefäßabschnitten wurde von zwei Studienärzten unabhängig voneinander anhand einer vordefinierten Likert-Skala beurteilt. Die Bewertung der Korrektheit der automatischen Aortenannulussegmentierung erfolgte ebenfalls anhand einer Likert-Skala. Zudem wurden Outcome-Parameter wie der Verlauf der Nierenretentionswerte und die postinterventionelle Klappeninsuffizienz in die Auswertung miteinbezogen. Als primärer Endpunkt galt die Nichtunterlegenheit der Studienarme 2 – 4 im Vergleich zum Studienarm 1 hinsichtlich des SNRs ( $H_0: \text{Mittelwert}_{(\text{Low Dose})} - \text{Mittelwert}_{(\text{Standard-Dose})} \leq -6$ ). Sekundäre Endpunkte wurden definiert als ein SNR > 10 und eine Attenuation von > 150 HU in allen Gefäßabschnitten.

---

<sup>16</sup> „Maximal 80“, da durch die Sicherheitsprovision jederzeit ein vorzeitiger Abbruch möglich gewesen wäre, sobald in einer der Gruppen mehr als ein Patient eine nicht-diagnostische Untersuchung erhalten hätte. Dieser Fall trat jedoch nicht ein, so dass tatsächlich 80 Patienten eingeschlossen und 79 ausgewertet werden konnten.

Es konnten 80 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen und 79 ausgewertet werden. Bei einem Patienten führte ein technischer Fehler zu einem Datenverlust. Das Patientenkollektiv war hinsichtlich des Alters, Geschlechts, BMIs und dem Vorhandensein von Komorbiditäten homogen. Der mittlere SNR lag im Gesamtkollektiv bei  $19,99 \pm 6,32$  und in den einzelnen Studienarmen bei  $26,05 \pm 6,32$  (Arm 1),  $21,69 \pm 4,90$  (Arm 2),  $16,88 \pm 3,82$  (Arm 3) bzw.  $15,09 \pm 3,17$  (Arm 4). Der primäre Endpunkt wurde in keinem Vergleich der Studienarme 2-4 mit Studienarm 1 erreicht, während die sekundären Endpunkte im Mittel in allen Studienarmen erreicht wurden. Bezüglich der objektiven Bildqualitätsparameter zeigten sich vorwiegend signifikante Unterschiede im Vergleich der Niedrig-Dosis-Studienarme mit der Kontrollgruppe. Die Vermessung des Aortenannulus und die Evaluation des Zugangsweges waren bei jedem Patienten möglich. Auch zeigten die Vermessungen des Annulus in jedem Studienarm eine gleich hohe Interreader-Korrelation. Die subjektive Bildqualität wurde an jeder Gefäßlokalisierung als diagnostisch eingestuft, obwohl dennoch teilweise signifikante Unterschiede der Niedrig-Dosis-Gruppen im Vergleich mit der Kontrollgruppe auftraten. Hinsichtlich der Outcome-Parameter ergaben sich im Subgruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Das DLP zeigte im Studienarm 4 aufgrund der niedrigeren Röhrenspannung in dieser Gruppe signifikant niedrigere Werte als in Studienarm 1.

Zusammenfassend weist die vorliegende Studie nach, dass durch die neuerdings verfügbare Scanner-Technologie weitstreckige CT-Angiographien von Hals, Thorax und Abdomen zur TAVI-Planung regelmäßig mit Kontrastmittelvolumina von 25 ml durchgeführt werden können und eine für die Fragestellung ausreichende Gefäßkontrastierung erzielen.

Diese Studie untersucht und beschreibt somit systematisch, was in voraus gegangenen Untersuchungen an kleineren Kohorten gezeigt bzw. angedeutet worden ist (siehe Kapitel 6.6). Zukünftige Studien könnten die Ergebnisse der vorgelegten Studie durch einen randomisierten Studienansatz verifizieren. Gegenstand der Forschung könnte zudem sein, ein individuelles Scanprotokoll für jeden Patienten zu etablieren, das die technischen Möglichkeiten des jeweiligen Scanners voll ausschöpft. Zudem sollten der Nutzen und die Chancen, die eine Dual-Energy-CT oder andere Arten der spektralen CT mit sich bringen, in die weiteren Überlegungen miteingeschlossen werden.

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Aortenklappenstenose in der Gesamtbevölkerung.....	11
Abbildung 2: Links selbstexpandierende TAVI-Klappe Evolut™ PRO der Firma Medtronic (Quelle Medtronic GmbH), rechts Ballon-expandierbare TAVI-Klappe SAPIEN 3 Ultra von Edwards (mit freundlicher Genehmigung von Edwards Lifesciences).....	15
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Einstufung des Schweregrads der AS (übersetzt aus der ESC/EACTS-Leitlinie).....	16
Abbildung 4: Inzidenz einer CIN in Abhängigkeit vom verabreichten KM-Volumen bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kane et al., 2008 [100]).....	26
Abbildung 5: Topogramm mit Markierung des Scanbereichs.....	34
Abbildung 6: 3D-Rekonstruktion des Gefäßbaums eines Patienten aus Studienarm 4 (25 ml) mit Markierung der einzelnen Gefäßabschnitte (ausgenommen linker Vorhof, linker Ventrikel, Pulmonalarterie).....	37
Abbildung 7: Exemplarische Darstellung eines Gefäßabschnitts mit eingezeichneter ROI unter Aussparung der Gefäßwand und -verkalkung.....	38
Abbildung 8: Maximaler und minimaler Durchmesser des Aortenannulus (Patient aus Studienarm 4).....	39
Abbildung 9: Umfang (links) und Fläche (rechts) des Aortenannulus (Patient aus Studienarm 4).....	40
Abbildung 10: Messung des Abstands des linken (linkes Bild) bzw. rechten Koronarostiums (rechtes Bild) von der Klappenebene.....	40
Abbildung 11: Mittelwerte der Attenuation an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv.....	46
Abbildung 12: Vergleich der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts auf Höhe der STJ bei identischen Fenster- und Level-Settings.....	47
Abbildung 13: Vergleich der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts auf Höhe der A. femoralis profunda und superficialis bei identischen Fenster- und Level-Settings.....	47
Abbildung 14: Mittelwerte des Bildrauschens an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv.....	49
Abbildung 15: Mittelwerte des SNR an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv.....	51

Abbildung 16: Mittelwerte des CNR an der jeweiligen Gefäßlokalisierung in den einzelnen Studienarmen und im Gesamtkollektiv.....	53
Abbildung 17: Subjektive Beurteilung zweier Studienärzte hinsichtlich des Bildsignals in zwei Gefäßregionen.....	55
Abbildung 18: Subjektive Beurteilung zweier Studienärzte hinsichtlich des Bildrauschens in zwei Gefäßregionen.....	56
Abbildung 19: 3D-Rekonstruktion jeweils eines Patienten der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts in absteigender KM-Dosis.....	57
Abbildung 20: Subjektive Beurteilung der automatischen, Computer gesteuerten Aortenannulus-Segmentierung .....	58
Abbildung 21: Automatische Segmentierung des Aortenannulus jeweils eines Patienten der Studienarme 1 - 4 von links nach rechts in absteigender KM-Dosis .....	58
Abbildung 22: Verlauf der Serum-Kreatinin-Konzentration zu vier definierten Messzeitpunkten in den jeweiligen Studienarmen sowie im Gesamtkollektiv .....	60
Abbildung 23: Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate nach der MDRD-Formel zu vier definierten Messzeitpunkten in den jeweiligen Studienarmen sowie im Gesamtkollektiv .....	60

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufteilung der Patienten auf die jeweiligen Studienarme mit dem jeweils verabreichten KM-Volumen.....	30
Tabelle 2: maximale Röhrenspannungen und jeweils verwendetes Referenz-mAs....	35
Tabelle 3: Übersicht über die in jeder Gruppe verwendeten KM-Injektionsprotokolle .	35
Tabelle 4: Bewertungsskala zur Beurteilung der subjektiven Bildqualität.....	41
Tabelle 5: Bewertungsskala zur subjektiven Beurteilung der Qualität der computergesteuerten Annulussmessung.....	41
Tabelle 6: Demographische Charakteristik des Studienkollektivs .....	45
Tabelle 7: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich demographischer Parameter.....	45
Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Attenuation in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv.....	47
Tabelle 9: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Attenuation .....	48
Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Bildrauschens in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv .....	49
Tabelle 11: Vergleich der Studienarme (Arm 2 – 4) mit der Kontrollgruppe (Arm 1) hinsichtlich des Bildrauschens .....	50
Tabelle 12: SNR in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv .....	50
Tabelle 13: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des sekundären Endpunkts .....	51
Tabelle 14: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des SNR .	52
Tabelle 15: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des primären Endpunkts.....	52
Tabelle 16: CNR in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv .....	52
Tabelle 17: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des CNR.	53
Tabelle 18: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Vermessung des Aortenannulus und dem Abstand dessen zu den Koronarostien.....	54
Tabelle 19: Interreader-Korrelation innerhalb der jeweiligen Studienarme bezogen auf den jeweiligen Messpunkt.....	54
Tabelle 20: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der subjektiven Bildqualität.....	57

Tabelle 21: Vergleich der Studienarme mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der Qualität der automatischen, computergesteuerten Segmentierung des Aortenannulus.....	59
Tabelle 22: Durchschnittliche SKK in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv; SKK: Serum Kreatinin-Konzentration.....	61
Tabelle 23: Durchschnittliche GFR in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate.....	61
Tabelle 24: Häufigkeiten von Aortenklappeninsuffizienzen und deren Ausprägung in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv .....	62
Tabelle 25: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe im Hinblick auf das Auftreten von postinterventionellen Klappeninsuffizienzen .....	62
Tabelle 26: Häufigkeit der Notwendigkeit einer postinterventionellen Versorgung auf einer Intermediate-care-Station oder einer Intensivstation.....	63
Tabelle 27: Durchschnittlich verwendete Röhreneinstellungen in den jeweiligen Studienarmen und im Gesamtkollektiv.....	64
Tabelle 28: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der verwendeten Röhrenspannung .....	65
Tabelle 29: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des verwendeten effektiven Strom-Zeit-Produkts .....	65
Tabelle 30: Vergleich der Studienarme 2-4 mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des Dosis-Längen-Produkts.....	66

## Literatur

1. IQTIG. Bundesauswertung nach QSKH-RL 2019 [Stand: 21.03.2022]. Verfügbar unter: [https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/hchaortkath/QSKH\\_HCH-AORT-KATH\\_2019\\_BUAW\\_V02\\_2020-07-14.pdf](https://iqtig.org/downloads/auswertung/2019/hchaortkath/QSKH_HCH-AORT-KATH_2019_BUAW_V02_2020-07-14.pdf).
2. Strametz R. Grundwissen Medizin: Für Nichtmediziner in Studium und Praxis. Konstanz, München: UVK Verlagsgesellschaft mbH mit UVK/Lucius; 2017. (UTB; Bd. 4669). Verfügbar unter: <http://www.utb-studi-e-book.de/9783838546698>.
3. Arastéh, Keikawus, Baenkler, Hanns-Wolf, et al.: Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018. (Duale Reihe).
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368(9540):1005–11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
5. Hughes GH, Cutter G, Donahue R, Friedman GD, Hulley S, Hunkeler E et al. Recruitment in the Coronary Artery Disease Risk Development in Young Adults (Cardia) study. *Controlled Clinical Trials* 1987; 8(4):68–73. doi: 10.1016/0197-2456(87)90008-0.
6. The ARIC investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol* 1989; 129(4):687–702.
7. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA et al. The cardiovascular health study: Design and rationale. *Annals of Epidemiology* 1991; 1(3):263–76. doi: 10.1016/1047-2797(91)90005-W.
8. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart* 2013; 99(6):396–400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265.
9. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(5):1220–5. doi: 10.1016/0735-1097(93)90249-Z.
10. Stewart B, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease  
This study was

- supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3):630–4. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00563-3.
11. d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016; 37(47):3515–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehw229.
  12. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24(13):1231–43.
  13. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90(2):844–53. doi: 10.1161/01.cir.90.2.844.
  14. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Lüscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993; 103(6):1715–9.
  15. Soler-Soler J. VALVE DISEASE: Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000; 83(6):721–5. doi: 10.1136/heart.83.6.721.
  16. Vahanian A, Iung B, Himbert D, Nataf P. Changing demographics of valvular heart disease and impact on surgical and transcatheter valve therapies. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011; 27(8):1115–22. doi: 10.1007/s10554-011-9804-7.
  17. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(1 Suppl):61–7.
  18. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A, Sabatini T, Simoncelli U, Gardini A et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *The American Journal of Cardiology* 1992; 70(2):229–33. doi: 10.1016/0002-9149(92)91280-H.
  19. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8(5):471–83.
  20. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper C, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with

- valvular aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology* 1988; 61(1):123–30. doi: 10.1016/0002-9149(88)91317-3.
21. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson C, Quash JA, Bode RS. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *American Heart Journal* 1979; 98(6):689–700. doi: 10.1016/0002-8703(79)90465-4.
  22. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363(17):1597–607. doi: 10.1056/NEJMoa1008232.
  23. Perera S, Wijesinghe N, Ly E, Devlin G, Pasupati S. Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. *N Z Med J* 2011; 124(1345):40–8.
  24. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13(3):545–50. doi: 10.1016/0735-1097(89)90590-1.
  25. Wagner S, Selzer A. Patterns of progression of aortic stenosis: A longitudinal hemodynamic study. *Circulation* 1982; 65(4):709–12. doi: 10.1161/01.CIR.65.4.709.
  26. DAVIES SW, GERSHLICK AH, BALCON R. Progression of valvar aortic stenosis: A long-term retrospective study. *Eur Heart J* 1991; 12(1):10–4. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059815.
  27. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(6):2111–5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.048.
  28. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 143(5):e72-e227. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923.

29. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43(7):561–632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395.
30. Baumgartner H. Aortic stenosis: Medical and surgical management. *Heart* 2005; 91(11):1483–8. doi: 10.1136/hrt.2004.056176.
31. Arastéh, Keikawus, Baenkler, Hanns-Wolf, et al.: *Innere Medizin*. 3. Auflage.: Thieme; 2013. (Duale Reihe).
32. Murphy ES, Lawson RM, Starr A, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis in patients 60 years of age or older: Left ventricular function and 10-year survival after valve replacement. *Circulation* 1981; 64(2 Pt 2):II184-8.
33. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990; 82(1):124–39. doi: 10.1161/01.CIR.82.1.124.
34. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66(5):1105–10. doi: 10.1161/01.CIR.66.5.1105.
35. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(1 Suppl):S23-42. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.056.
36. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26(24):2714–20. doi: 10.1093/eurheartj/ehi471.
37. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: The potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2(6):533–9. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.848259.
38. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gómez Doblas JJ, La García de Villa B et al. Comorbidity and intervention in octogenarians

- with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2015; 189:61–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.017.
39. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002; 106(24):3006–8.
  40. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: The procedure. *Heart* 2012; 98 Suppl 4:iv44-51. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302401.
  41. Cueff C, Serfaty J-M, Cimadevilla C, Laissy J-P, Himbert D, Tubach F et al. Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction. *Heart* 2011; 97(9):721–6. doi: 10.1136/hrt.2010.198853.
  42. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(4):827–32. doi: 10.1016/0735-1097(90)90282-T.
  43. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364(23):2187–98. doi: 10.1056/NEJMoa1103510.
  44. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374(17):1609–20. doi: 10.1056/NEJMoa1514616.
  45. Reardon MJ, van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376(14):1321–31. doi: 10.1056/NEJMoa1700456.
  46. Leon MB, Mack MJ, Hahn RT, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK et al. Outcomes 2 Years After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients at Low Surgical Risk. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(9):1149–61. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.052.
  47. Nashef S, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1999; 16(1):9–13. doi: 10.1016/S1010-7940(99)00134-7.

48. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4):734-44; discussion 744-5. doi: 10.1093/ejcts/ezs043.
49. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(3):254–75. doi: 10.1093/ehjci/jew335.
50. Piazza N, Jaegere P de, Schultz C, Becker AE, Serruys PW, Anderson RH. Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1(1):74–81. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.780858.
51. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007; 116(7):755–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698258.
52. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(14):1275–86. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.045.
53. Tops LF, Wood DA, Delgado V, Schuijf JD, Mayo JR, Pasupati S et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1(3):321–30. doi: 10.1016/j.jcmg.2007.12.006.
54. Delgado V, Ng ACT, van de Veire NR, van der Kley F, Schuijf JD, Tops LF et al. Transcatheter aortic valve implantation: role of multi-detector row computed tomography to evaluate prosthesis positioning and deployment in relation to valve function. *Eur Heart J* 2010; 31(9):1114–23. doi: 10.1093/eurheartj/ehq018.
55. Willson AB, Webb JG, Freeman M, Wood DA, Gurvitch R, Thompson CR et al. Computed tomography-based sizing recommendations for transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valves: Comparison with

- transesophageal echocardiography and rationale for implementation in a prospective trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6(6):406–14. doi: 10.1016/j.jcct.2012.10.002.
56. Binder RK, Leipsic J, Wood D, Moore T, Toggweiler S, Willson A et al. Prediction of optimal deployment projection for transcatheter aortic valve replacement: Angiographic 3-dimensional reconstruction of the aortic root versus multidetector computed tomography. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(2):247–52. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966531.
57. Kondur A, Briasoulis A, Palla M, Penumetcha A, Mallikethi-Reddy S, Badheka A et al. Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Replacement Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. *Am J Cardiol* 2016; 117(2):252–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.034.
58. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380(18):1695–705. doi: 10.1056/NEJMoa1814052.
59. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: Meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(15):1585–95. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.047.
60. Tzikas A, Schultz CJ, Piazza N, Moelker A, van Mieghem NM, Nuis R-J et al. Assessment of the aortic annulus by multislice computed tomography, contrast aortography, and trans-thoracic echocardiography in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77(6):868–75. doi: 10.1002/ccd.22761.
61. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL et al. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(5):431–8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.036.
62. Barbanti M, Yang T, Rodès Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during

- balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2013; 128(3):244–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002947.
63. Blanke P, Reinöhl J, Schlensak C, Siepe M, Pache G, Euringer W et al. Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(4):540–8. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967349.
64. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38(36):2739–91. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
65. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6(6):366–80. doi: 10.1016/j.jcct.2012.11.002.
66. Kurra V, Schoenhagen P, Roselli EE, Kapadia SR, Tuzcu EM, Greenberg R et al. Prevalence of significant peripheral artery disease in patients evaluated for percutaneous aortic valve insertion: Preprocedural assessment with multidetector computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(5):1258–64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.013.
67. Généreux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: Insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(12):1043–52. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.003.
68. Généreux P, Head SJ, van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: A weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(25):2317–26. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.022.
69. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4(8):851–8. doi: 10.1016/j.jcin.2011.03.019.

70. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, Wood DA, Willson AB, Binder RK et al. Percutaneous aortic valve replacement: Vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(2):113–8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.069.
71. Ewe SH, Ng ACT, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmen M et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2011; 108(10):1470–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.007.
72. John D, Buellesfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H et al. Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(2):233–43. doi: 10.1016/j.jcin.2009.11.015.
73. Gurvitch R, Wood DA, Leipsic J, Tay E, Johnson M, Ye J et al. Multislice computed tomography for prediction of optimal angiographic deployment projections during transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(11):1157–65. doi: 10.1016/j.jcin.2010.09.010.
74. Fathala A, Bin Saeedan M, Zulfiqar A, Al Sergani H. Non-Cardiovascular Computed Tomography Incidental Findings in Patients Who Underwent Transaortic Valve Implantation Procedure. *Cardiol Res* 2017; 8(1):13–9. doi: 10.14740/cr445w.
75. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Hrsg. *Radiologie. 4., vollständig überarbeitete Auflage.* Stuttgart: Thieme; 2017. (Das duale Lehrbuch). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1055/b-004-132212>.
76. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46(552):1016–22. doi: 10.1259/0007-1285-46-552-1016.
77. Cormack AM. Representation of a Function by Its Line Integrals, with Some Radiological Applications. *Journal of Applied Physics* 1963; 34(9):2722–7. doi: 10.1063/1.1729798.
78. Cormack AM. Representation of a Function by Its Line Integrals, with Some Radiological Applications. II. *Journal of Applied Physics* 1964; 35(10):2908–13. doi: 10.1063/1.1713127.

79. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. Wie funktioniert CT?: Eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Berlin Heidelberg; 2011. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-17803-0>.
80. Siemens Healthcare GmbH 2016 - 2017. Somatom Definition Force - Technische Spezifikationen.
81. Alkadhi H, Schindera ST. State of the art low-dose CT angiography of the body. *Eur J Radiol* 2011; 80(1):36–40. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.12.099.
82. Riemer A. Computertomografie für MTRA/RT: Thieme; 2017.
83. Rego, S, Yu, L, Bruesewitz, M, Vrieze, T, Kofler, J, McCollough, C. CARE Dose4D CT Automatic Exposure Control System: Physics Principles and Practical Hints [Stand: Accessed 26.07.2019]. Verfügbar unter: <https://www.mayo.edu/research/documents/care-dose-4d-ct-automatic-exposure-control-system/DOC-20086815>.
84. Ansätze zur Dosisreduzierung in der Computertomographie; 2019 [Stand: 26.07.2019]. Verfügbar unter: <https://www.siemens-healthineers.com/de-och/medical-imaging/low-dose/low-dose-information-by-modality/low-dose-in-computed-tomography/computed-tomography-approaches-to-dose-reduction/reduction-advances>.
85. Alkadhi H, Flohr T, Hrsg. Praxisbuch Herz-CT: Grundlagen - Durchführung - Befundung. 2., erw. und aktual. Aufl. Berlin: Springer; 2013. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-35383-3>.
86. Brüning R, Küttner A, Flohr T. Mehrschicht-CT: Ein Leitfadens. 1. Aufl. s.l.: Springer-Verlag; 2008. Verfügbar unter: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10239452>.
87. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51(2):224–32.
88. Blanke P, Russe M, Leipsic J, Reinöhl J, Ebersberger U, Suranyi P et al. Conformational pulsatile changes of the aortic annulus: impact on prosthesis sizing by computed tomography for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5(9):984–94. doi: 10.1016/j.jcin.2012.05.014.

89. Murphy DT, Blanke P, Alaamri S, Naoum C, Rubinshtein R, Pache G et al. Dynamism of the aortic annulus: Effect of diastolic versus systolic CT annular measurements on device selection in transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016; 10(1):37–43. doi: 10.1016/j.jcct.2015.07.008.
90. Blanke P, Schoepf UJ, Leipsic JA. CT in transcatheter aortic valve replacement. *Radiology* 2013; 269(3):650–69. doi: 10.1148/radiol.13120696.
91. Morcos S, Thomsen H. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11(7):1267–75. doi: 10.1007/s003300000729.
92. van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004; 14(5):902–7. doi: 10.1007/s00330-004-2238-z.
93. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6):1673–89. doi: 10.2214/ajr.183.6.01831673.
94. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media-induced nephrotoxicity: A consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9(8):1602–13. doi: 10.1007/s003300050894.
95. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. *J Vasc Surg* 2011; 54(2):575–9. doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.047.
96. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *Eur Heart J* 2012; 33(16):2007–15. doi: 10.1093/eurheartj/ehr494.
97. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, Zwerner PL, Cecco CN de, Vogl TJ et al. Contrast-Induced Nephropathy. *Circulation* 2015; 132(20):1931–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.014672.
98. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ. Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(5):1274–81. doi: 10.2215/CJN.01260308.
99. Brown JR, Malenka DJ, DeVries JT, Robb JF, Jayne JE, Friedman BJ et al. Transient and persistent renal dysfunction are predictors of survival after percutaneous coronary intervention: Insights from the Dartmouth Dynamic Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72(3):347–54. doi: 10.1002/ccd.21619.

100. Kane GC, Doyle BJ, Lerman A, Barsness GW, Best PJ, Rihal CS. Ultra-low contrast volumes reduce rates of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1):89–90. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.019.
101. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, Marroquin OC, Wilensky RL, Glaser R et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: A pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7):584–90. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.058.
102. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(7):1393–9. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.068.
103. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN et al. Contrast nephrotoxicity: A randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320(3):149–53. doi: 10.1056/NEJM198901193200304.
104. Manske CL, Sprafka J, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *The American Journal of Medicine* 1990; 89(5):615–20. doi: 10.1016/0002-9343(90)90180-L.
105. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute Renal Failure After Coronary Intervention. *The American Journal of Medicine* 1997; 103(5):368–75. doi: 10.1016/S0002-9343(97)00150-2.
106. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320(3):143–9. doi: 10.1056/NEJM198901193200303.
107. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney International* 1995; 47(1):254–61. doi: 10.1038/ki.1995.32.
108. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(5):1027–33. doi: 10.2214/ajr.141.5.1027.

109. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295(23):2765–79. doi: 10.1001/jama.295.23.2765.
110. Morcos SK. Contrast media-induced nephrotoxicity--questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71(844):357–65. doi: 10.1259/bjr.71.844.9659127.
111. Sherwin PF, Cambron R, Johnson JA, Pierro JA. Contrast dose-to-creatinine clearance ratio as a potential indicator of risk for radiocontrast-induced nephropathy: Correlation of D/CrCL with area under the contrast concentration-time curve using iodixanol. *Invest Radiol* 2005; 40(9):598–603.
112. Jochheim D, Schneider V-S, Schwarz F, Kupatt C, Lange P, Reiser M et al. Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation. *Clin Radiol* 2014; 69(10):1034–8. doi: 10.1016/j.crad.2014.05.106.
113. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188(1):171–8. doi: 10.1148/radiology.188.1.8511292.
114. Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, Womack KA, Katholi CR, McCann WP et al. Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast media: A prospective double-blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186(1):183–7. doi: 10.1148/radiology.186.1.8416561.
115. McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):692–9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.073.
116. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348(6):491–9. doi: 10.1056/NEJMoa021833.
117. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250(1):68–86. doi: 10.1148/radiol.2501080833.
118. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: A systematic review of angiographic contrast media in high risk

- patients. *Kidney International* 2005; 68(5):2256–63. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00684.x.
119. Sharma SK, Kini A. Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: Pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65(3):386–93. doi: 10.1002/ccd.20404.
120. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH et al. Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: A systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2013; 267(1):119–28. doi: 10.1148/radiol.12121460.
121. Levy EM. The Effect of Acute Renal Failure on Mortality. *JAMA* 1996; 275(19):1489. doi: 10.1001/jama.1996.03530430033035.
122. Rihal CS. Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2002; 105(19):2259–64. doi: 10.1161/01.CIR.0000016043.87291.33.
123. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 371(10):967–8. doi: 10.1056/NEJMc1408396.
124. Grube E, van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(7):845–53. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.045.
125. Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, Roselli E, Savage RM, Wallace L et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(6):1430–5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.12.030.
126. Kodali SK, O'Neill WW, Moses JW, Williams M, Smith CR, Tuzcu M et al. Early and late (one year) outcomes following transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis (from the United States REVIVAL trial). *Am J Cardiol* 2011; 107(7):1058–64. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.034.

127. Lange R, Bleiziffer S, Piazza N, Mazzitelli D, Hutter A, Tassani-Prell P et al. Incidence and treatment of procedural cardiovascular complications associated with trans-arterial and trans-apical interventional aortic valve implantation in 412 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40(5):1105–13. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.022.
128. Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H, Schmoor C, Frankenstein L, Vach W et al. Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *N Engl J Med* 2015; 373(25):2438–47. doi: 10.1056/NEJMoa1500893.
129. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380(18):1706–15. doi: 10.1056/NEJMoa1816885.
130. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H et al. Computed tomography imaging in the context of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) / transcatheter aortic valve replacement (TAVR): An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019; 13(1):1–20. doi: 10.1016/j.jcct.2018.11.008.
131. Annoni AD, Andreini D, Pontone G, Mancini ME, Formenti A, Mushtaq S et al. CT angiography prior to TAVI procedure using third-generation scanner with wide volume coverage: Feasibility, renal safety and diagnostic accuracy for coronary tree. *Br J Radiol* 2018; 91(1090):20180196. doi: 10.1259/bjr.20180196.
132. Azzalini L, Abbara S, Ghoshhajra BB. Ultra-low contrast computed tomographic angiography (CTA) with 20-mL total dose for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) planning. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38(1):105–9. doi: 10.1097/RCT.0b013e3182a14358.
133. Bittner DO, Arnold M, Klinghammer L, Schuhbaeck A, Hell MM, Muschiol G et al. Contrast volume reduction using third generation dual source computed tomography for the evaluation of patients prior to transcatheter aortic valve implantation. *Eur Radiol* 2016; 26(12):4497–504. doi: 10.1007/s00330-016-4320-8.
134. Cavallo AU, Patterson AJ, Thomas R, Alaiti MA, Attizzani GF, Laukamp K et al. Low dose contrast CT for transcatheter aortic valve replacement assessment: Results from the prospective SPECTACULAR study (spectral CT assessment prior to TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2019. doi: 10.1016/j.jcct.2019.06.015.

135. Dubourg B, Caudron J, Lestrat J-P, Bubenheim M, Lefebvre V, Godin M et al. Single-source dual-energy CT angiography with reduced iodine load in patients referred for aortoiliofemoral evaluation before transcatheter aortic valve implantation: Impact on image quality and radiation dose. *Eur Radiol* 2014; 24(11):2659–68. doi: 10.1007/s00330-014-3263-1.
136. Felmly LM, Cecco CN de, Schoepf UJ, Varga-Szemes A, Mangold S, McQuiston AD et al. Low contrast medium-volume third-generation dual-source computed tomography angiography for transcatheter aortic valve replacement planning. *Eur Radiol* 2017; 27(5):1944–53. doi: 10.1007/s00330-016-4537-6.
137. Kok M, Turek J, Muhl C, Reinartz SD, Gohmann RF, Nijssen EC et al. Low contrast media volume in pre-TAVI CT examinations. *Eur Radiol* 2016; 26(8):2426–35. doi: 10.1007/s00330-015-4080-x.
138. Spagnolo P, Giglio M, Di Marco D, Latib A, Besana F, Chieffo A et al. Feasibility of ultra-low contrast 64-slice computed tomography angiography before transcatheter aortic valve implantation: A real-world experience. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17(1):24–33. doi: 10.1093/ehjci/jev175.
139. Talei Franzesi CR, Ippolito D, Riva L, Fior D, Cangioti C, Sironi S. Diagnostic value of iterative reconstruction algorithm in low kV CT angiography (CTA) with low contrast medium volume for transcatheter aortic valve implantation (TAVI) planning: Image quality and radiation dose exposure. *Br J Radiol* 2018; 91(1092):20170802. doi: 10.1259/bjr.20170802.
140. Wuest W, Anders K, Schuhbaeck A, May MS, Gauss S, Marwan M et al. Dual source multidetector CT-angiography before Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) using a high-pitch spiral acquisition mode. *Eur Radiol* 2012; 22(1):51–8. doi: 10.1007/s00330-011-2233-0.
141. Meyer M, Haubenreisser H, Schoepf UJ, Vliegenthart R, Leidecker C, Allmendinger T et al. Closing in on the K edge: Coronary CT angiography at 100, 80, and 70 kV-initial comparison of a second- versus a third-generation dual-source CT system. *Radiology* 2014; 273(2):373–82. doi: 10.1148/radiol.14140244.
142. Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM et al. Dual-energy multidetector CT: How does it work, what can it tell us, and when can we

- use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics* 2010; 30(4):1037–55. doi: 10.1148/rg.304095175.
143. Thomas L, Huber AR. Renal function--estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(11):1295–302. doi: 10.1515/CCLM.2006.239.
144. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2017 [cited: 2018-09-23]. DOI: 10.6101/AZQ/000405.
145. Liu Y, Liu A, Liu L, Tian S, Liu J, Pu R et al. Feasibility of spectral imaging with low-concentration contrast medium in abdominal CT angiography of obese patients. *Int J Clin Pract* 2016; 70 Suppl 9B:B37-43. doi: 10.1111/ijcp.12856.
146. Wilting JE, Zwartkruis A, van Leeuwen MS, Timmer J, Kamphuis AG, Feldberg M. A rational approach to dose reduction in CT: individualized scan protocols. *Eur Radiol* 2001; 11(12):2627–32. doi: 10.1007/s003300101039.
147. Barrett JF, Keat N. Artifacts in CT: recognition and avoidance. *Radiographics* 2004; 24(6):1679–91. doi: 10.1148/rg.246045065.
148. Siemens Healthineers. CT Scanner - SOMATOM Force; 2022 [Stand: 20.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/computed-tomography/dual-source-ct/somatom-force>.
149. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z et al. The ACTIVE Trial: Comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008; 43(3):170–8. doi: 10.1097/RLI.0b013e31815f3172.
150. Cademartiri F, Monye C de, Pugliese F, Mollet NR, Runza G, van der Lugt A et al. High iodine concentration contrast material for noninvasive multislice computed tomography coronary angiography: Iopromide 370 versus iomeprol 400. *Invest Radiol* 2006; 41(3):349–53. doi: 10.1097/01.rli.0000191369.76521.09.

151. Mooney J, Sellers SL, Ohana M, Cavalcante JL, Arepalli CD, Grover R et al. Imaging for structural heart procedures: focus on computed tomography. *EuroIntervention* 2017; 13(AA):AA85-AA96. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00516.
152. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychological Bulletin* 1979; 86(2):420–8. doi: 10.1037/0033-2909.86.2.420.
153. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54(3):522–3.
154. Jurencak T, Turek J, Kietselaer BLJH, Muhl C, Kok M, van Ommen VGVA et al. MDCT evaluation of aortic root and aortic valve prior to TAVI. What is the optimal imaging time point in the cardiac cycle? *Eur Radiol* 2015; 25(7):1975–83. doi: 10.1007/s00330-015-3607-5.
155. Ruile P, Blanke P, Krauss T, Dorfs S, Jung B, Jander N et al. Pre-procedural assessment of aortic annulus dimensions for transcatheter aortic valve replacement: Comparison of a non-contrast 3D MRA protocol with contrast-enhanced cardiac dual-source CT angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17(4):458–66. doi: 10.1093/ehjci/jev188.
156. Schmidkonz C, Marwan M, Klinghammer L, Mitschke M, Schuhbaeck A, Arnold M et al. Interobserver variability of CT angiography for evaluation of aortic annulus dimensions prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur J Radiol* 2014; 83(9):1672–8. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.06.001.
157. Le Couteux S, Caudron J, Dubourg B, Cauchois G, Dupré M, Michelin P et al. Multidetector computed tomography sizing of aortic annulus prior to transcatheter aortic valve replacement (TAVR): Variability and impact of observer experience. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2018; 99(5):279–89. doi: 10.1016/j.diii.2017.12.007.
158. Dankerl P, Hammon M, Seuss H, Tröbs M, Schuhbaeck A, Hell MM et al. Computer-aided evaluation of low-dose and low-contrast agent third-generation dual-source CT angiography prior to transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017; 12(5):795–802. doi: 10.1007/s11548-016-1470-8.
159. Saia F, Ciuca C, Taglieri N, Marrozzini C, Savini C, Bordoni B et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: Incidence, predictors and

- clinical outcome. *Int J Cardiol* 2013; 168(2):1034–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.029.
160. Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G et al. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3(11):1141–9. doi: 10.1016/j.jcin.2010.09.009.
161. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK et al. Contrast induced nephropathy: Updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21(12):2527–41. doi: 10.1007/s00330-011-2225-0.
162. Asch FM, Vannan MA, Singh S, Khandheria B, Little SH, Allocco DJ et al. Hemodynamic and Echocardiographic Comparison of the Lotus and CoreValve Transcatheter Aortic Valves in Patients With High and Extreme Surgical Risk: An Analysis From the REPRISE III Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137(24):2557–67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034129.
163. Bhushan S, Huang X, Li Y, He S, Mao L, Hong W et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article. *Curr Probl Cardiol* 2021:100957. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100957.
164. Winter M-P, Bartko P, Hofer F, Zbiral M, Burger A, Ghanim B et al. Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies. *Sci Rep* 2020; 10(1):15568. doi: 10.1038/s41598-020-72453-1.
165. Pilgrim T, Lee JKT, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Ariotti S, Franzone A et al. Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis. *Open Heart* 2018; 5(1):e000695. doi: 10.1136/openhrt-2017-000695.
166. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200(6):W581-92. doi: 10.2214/AJR.12.9531.
167. Krishnam MS, Tomasian A, Malik S, Desphande V, Laub G, Ruehm SG. Image quality and diagnostic accuracy of unenhanced SSFP MR angiography compared

with conventional contrast-enhanced MR angiography for the assessment of thoracic aortic diseases. *Eur Radiol* 2010; 20(6):1311–20. doi: 10.1007/s00330-009-1672-3.

# Anhang A: Case Report Form

## Allgemeine Informationen

Datum des Screenings

(DD MM YYYY)

Geplantes Datum TAVI

(DD MM YYYY)

UNKLAR

Tatsächliches Datum TAVI

(DD MM YYYY)

Initialen

Geburtsdatum

(DD MM YYYY)

Geschlecht

Männlich

Weiblich

Größe (cm)

cm

Gewicht

kg

Ethnische Zugehörigkeit

Kaukasisch

Farbig

Hispanisch

Asiatisch

Andere, bitte

spezifizieren

Studienarm

70 ml KM

50 ml KM

35 ml KM

25 ml KM

Bitte entsprechenden Arm ankreuzen.

## Einschlusskriterien

Alle Einschlusskriterien wurden erfüllt?

Ja

Nein

**Wenn NEIN, nicht Zutreffendes bitte ankreuzen**

Klinisch indizierter CTA vor geplanter TAVI?

Alter  $\geq$  60 Jahre

Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung für die klinische CTA

- Eignung für die klinische CTA (kein Vorliegen genereller Kontraindikationen)

## **Ausschlusskriterien**

Keines der Ausschlusskriterien wurde erfüllt?  Ja  Nein

### **Wenn NEIN, Zutreffendes bitte ankreuzen**

- Herzinsuffizienz NYHA-Klasse 4 oder andere Form der Ruhedyspnoe
- Bekannte LVEF < 30 % (echokardiographisch)
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml / min
- GFR bestimmen aus dem aktuellen Serum-Kreatinin-Spiegel mittels der Cockcroft-Gault-Formel
- Body-Mass-Index (BMI) > 35 kg/m<sup>2</sup>
- Unfähigkeit des Patienten, beide Arme während des Scans über den Kopf zu erheben
- Bekanntes Aneurysma des Aortenbogens oder der Aorta descendens (> 4 cm)

## **Klinische Daten**

EKG (Bitte Kopie anheften)  Ja, Datum \_\_\_\_\_(DD MM YYYY)

Nein (wenn „NEIN“, dann Rücksprache mit dem Studienarzt)

Echo (Bitte Kopie anheften)  Ja, Datum \_\_\_\_\_(DD MM YYYY)

Nein (wenn „NEIN“, dann Rücksprache mit dem Studienarzt)

COPD (Langzeitanwendung von Bronchodilatoren oder Steroiden)  Ja  Nein

Extrakardiale Arterienerkrankung  Ja  Nein

(bei Vorliegen einer der folgenden Symptome/ Erkrankungen: Claudicatio, A. carotis int. Verschluss oder Stenose 50%, vorausgegangene oder indizierte Operation an der Aorta, den Arterien der unteren Extremität oder den Carotiden)

Neurologische Erkrankungen (Einschränkung in der Fortbewegung oder dem Alltagsablauf)  Ja  Nein

Stark eingeschränkte Mobilität (wg. Neuro oder MSK)  Ja  Nein

Vorangegangene Perikarderöffnung  Ja  Nein

Prä-OP Kreatinin > 2,273 mg/dl  Ja  Nein

Akute Endokarditis (mit andauernder Antibiotikatherapie)  Ja  Nein

Präoperativ Intensivpatient  Ja  Nein

(eines oder mehrere aus folgenden, Punkte unabhängig von der Anzahl der Kriterien): Z.n. mechanischer Rea, Beatmung, präop. IABP, präop. katecholaminpflichtig, Nierenversagen, Oligurie < 10 ml/h, Kammertachykardie, Kammerflimmern, Asystolie)

Instabile Angina Pectoris (i.v. Nitro bis zur Narkoseeinleitung)  Ja  Nein

- Angina Pectoris CCS Klasse IV (Ruhe-a.p.)  Ja  Nein
- Eingeschränkte EF  ≤20%  < 21-30%  31-50%  > 50%
- Frischer Myokardinfarkt (< 90 Tage)  Ja  Nein
- Pulmonale Hypertonie (PAP > 30mmHg)  Ja: \_\_\_\_mmHg  Nein

**URGENCY**

**urgent:** elective admission, but need treatment, cannot be sent home  
**emergency:** before beginning of next working day  
**salvage:** requiring CPR en route to OR prior to anaesthesia

- Elective  Urgent  
 Emergency  Salvage

- Kombinationseingriff: kein isolierter ACVB Eingriff  Ja  Nein
- Thorakaler Aorteneingriff  Ja  Nein
- Herzschrittmacher zum Zeitpunkt des Screenings  Ja  Nein
- Postinfarkt-VSD  Ja  Nein
- Vorhergehender Herzinfarkt  Ja  Nein
- Diabetes mellitus  Ja  Nein
- Insulin s.c. Therapie  Ja  Nein
- Hypertension  Ja  Nein
- Hypercholesterinämie  Ja  Nein
- Rauchen  Ja  Nein
- Positive Familienanamnese  Ja  Nein

NYHA

- I  II  
 III  IV

**Maßnahmen zu den einzelnen Studienvisiten**

	Tag -7 bis Tag 0	Tag 0	Tag 3	Tag der TAVI-OP
Kreatininwert mg/dl				

## **Pharmakovigilanz**

Relevante AEs während  
Kontrastmittelgabe

Ja

Nein

### **Wenn JA,**

- Allergische Reaktionen, bitte spezifizieren \_\_\_\_\_
- Unverträglichkeitsreaktionen (z.B. Hitzeallergie, metallischer Geschmack), bitte spezifizieren \_\_\_\_\_
- Andere, bitte spezifizieren \_\_\_\_\_

Behandlung für AE? \_\_\_\_\_

## **CT Protokoll**

Musste CT wiederholt werden?

Ja

Nein

Wenn ja, warum:

\_\_\_\_\_

Musste CT wiederholt werden auf Grund der unzureichenden Bildqualität bezogen auf die Kontrastmittelkonzentration

Wurde abweichende KM Menge gegeben?

Ja, welche Dosierung? \_\_\_\_\_ml

Nein

Protokollabweichungen

Ja, welche \_\_\_\_\_

Nein

## Beobachtungen nach TAVI

Intensivaufenthalt

Ja

Nein

Entlassung von  
Intensivstation

--	--	--

(DD MM YYYY)

Entlassung von Intermediate Care


(DD MM YYYY)

Entlassung nach Hause / in Reha

--	--	--

(DD MM YYYY)

TAVI funktioniert uneingeschränkt

Ja

Nein, bitte  
spezifizieren \_\_\_\_\_

Gibt es Klappeninsuffizienz

Ja, Datum \_\_\_\_\_ (DD MM YYYY)

Nein

Nachgewiesener Schlaganfall, nachgewiesen im  
MRT oder CT

Ja, Datum \_\_\_\_\_ (DD MM YYYY)

Nein

Dokumentierte deutl. Verschlechterung der  
Nierenfunktionen

Ja

Nein

Myokardinfarkt

Ja, Datum \_\_\_\_\_ (DD MM YYYY)

Nein

Schwere Blutungen in Leiste / Zugangsweg,  
nachgewiesen im CT

Ja

Nein

Plötzlicher Herztod

Ja, Datum \_\_\_\_\_ (DD MM YYYY)

Nein

Tod allgemein, bitte spezifizieren \_\_\_\_\_

## Anhang B: Votum des Ethikrats



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Dr. Florian Schwarz  
Klinikum der Universität München  
Institut für Klinische Radiologie  
Klinikum Großhadern  
81377 München

Vorsitzender:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Telefon+49 (0)89 440055191  
Telefax+49 (0)89 440055192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

04.04.2016/kl

Unser Zeichen: **710-15** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

### **Beratung nach Fakultätsrecht Ergänzung zum Votum vom 29.12.2015**

Studientitel: Prospektive Studie zur Kontrastmitteldosis- Optimierung der CT- Angiographie zur Größenbestimmung des Aortenannulus vor Trans- Katheter- Aortenklappenimplantation  
Antragsteller: Dr. Florian Schwarz, Klinikum der Universität München , Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern, 81377 München

Sehr geehrter Herr Dr. Schwarz,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 31.03.16 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen

- Begleitschreiben
- Studienplan/Registerprotokoll

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

### Allgemeine Hinweise:

- Änderungen im Verlauf der Studie sind der EK zur erneuten Prüfung vorzulegen.
- Schwerwiegende unerwartete Ereignisse im Rahmen der Studie sind der EK mitzuteilen.
- Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis vorzulegen.
- Die ärztliche und juristische Verantwortung bei der Durchführung der Studie verbleibt uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern.

---

Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach

Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'W. Eisenmenger', written in a cursive style.

Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

## Danksagung

Während der gesamten Zeit der Doktorarbeit wurde ich von vielen Menschen fachlich und persönlich unterstützt, bei denen ich mich herzlich bedanken möchte.

An erster Stelle danke ich meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Florian Schwarz. Er hat mich nicht nur in eine wunderbare Forschungsgruppe integriert und mir dieses spannende Promotionsthema überlassen, sondern mich auch während des gesamten Promotionsvorhabens unterstützt und stand für sämtliche Fragen jederzeit zur Verfügung.

Des Weiteren möchte ich der gesamten Forschungsgruppe und vor allem Frau Dr. med. Katharina Stella Winter danken, die ebenfalls maßgeblich bei der Patientenrekrutierung mitgewirkt hat.

Ich bedanke mich besonders bei meinen Eltern, Geschwistern und Großeltern dafür, dass sie mich bereits mein ganzes Leben lang uneingeschränkt unterstützen, fördern und immer ein offenes Ohr für mich haben. Mein ganz besonderer Dank gilt zudem meiner Lebenspartnerin, die mich ermutigt, das Beste aus mir herauszuholen und auf deren Rückhalt ich immer zählen kann.

## Publikationen

L. T. Garthe, K. S. Winter, A. Baumann, D. Jochheim, M. Schönberger, R. Schinner, J. Bock, N. Thäns, F. Schwarz Poster: Prospektive Studie zur Kontrastmitteldosis-Optimierung der CT-Angiographie zur Größenbestimmung des Aortenannulus vor Trans-Katheter-Aortenklappenimplantation (TAVI). MHA Summer Meeting, Bernried, 22.07.2016.

K. S. Winter, L. T. Garthe, F. Schwarz Contrast Dose Optimization in CT Angiography prior to Trans-catheter Aortic Valve Implantation (TAVI) – A prospective study in 80 patients. Abstract # 125 Jahrestagung der European Society of Cardiovascular Radiology, 2017.

A. D. Ordu, K. Rippel, L. T. Garthe, C. Scheurig-Münkler, T. Kröncke, F. Schwarz Radiologische Bildgebung zur Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos. Radiologe 59, 35–42, 2019.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

Garthe, Leon Tarik

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

### **Prospektive Studie zur Optimierung der Kontrastmitteldosis in der CT-Angiographie vor Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 11.07.2023

Ort, Datum

L.T. Garthe

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand